



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Medicamentos com potencial para prolongar o
intervalo QT e precauções a ter na prática clínica
com a sua utilização.
Experiência Profissionalizante na Vertente de Farmácia
Comunitária e Investigação**

Luís Filipe Meira Lemos

Relatório de Estágio para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
(Ciclo de Estudos Integrado)

Orientador: Prof. Doutor Manuel Augusto Passos Morgado
Co-orientador: Mestre Sandra Rolo Passos Morgado

Covilhã, outubro de 2013

Aos meus pais e irmã.

Agradecimentos

Terminada esta etapa da vida de grande dedicação, nada mais poderia fazer do que agradecer a todos os que me apoiaram e tornaram mais fácil esta caminhada, ajudando-me a ultrapassar todas as dificuldades.

Primeiramente, dirijo os meus agradecimentos ao meu orientador, Professor Doutor Manuel Augusto Passos Morgado, por todos os conhecimentos transmitidos, pelo empenho e dedicação demonstrados e pelo apoio, principalmente nos momentos de maior dificuldade, durante o desenvolvimento desta tese de mestrado. De igual forma, agradeço também à minha co-orientadora, Mestre Sandra Rolo Passos Morgado.

À Dra. Paula Bártolo, pela oportunidade que me concedeu em conhecer a Farmácia Sant’Ana, pela disponibilidade e prontidão prestadas, bem como por todos os conhecimentos transmitidos e pela confiança demonstrada, neste meu primeiro contato com o mundo do trabalho. De igual modo, a toda a equipa da Farmácia Sant’Ana pela forma como me acolheram, pela orientação apoio e amizade manifestadas durante todo o estágio.

A todos os meus amigos, por todos os momentos partilhados, pelo apoio, pelas gargalhadas, pela entreatajuda, pelos desabafos e palavras de encorajamento.

À minha namorada, Carolina Goulão, um agradecimento muito especial, pelo pilar que constitui nesta fase da minha vida, pela compreensão, força, apoio, pela amizade e pelo amor com que, diariamente, me acompanhou nesta etapa e, sobretudo, pelo carinho manifestado. À sua família, por me terem acolhido e por me tratarem como se a ela pertencesse.

Aos meus pais, porque tudo o que hoje sou é a eles que o devo, porque os ensinamentos transmitidos por eles valem mais do que os adquiridos num curso superior e porque, em conjunto com a minha irmã Matilde, me têm proporcionado uma vida de conforto, felicidade e alento. Um obridado muito especial a eles por tudo.

Finalmente, não poderia deixar de agradecer a todos aqueles que, embora não mencionados nesta página, de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

Resumo

O presente relatório tem por base as duas vertentes experienciadas durante o Estágio Curricular inserido no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas: Farmácia Comunitária e Investigação.

O primeiro capítulo diz respeito à investigação realizada no âmbito da Circular Informativa N.º 173/CD/8.1.7. do INFARMED, datada de 02/08/2012 e intitulada “Ondansetrom - restrição de dose para os medicamentos injectáveis” que recomenda “precaução na administração deste antiemético em associação com outros medicamentos que prolongam o intervalo QT”. De forma a executar esta recomendação de uma forma eficaz é conveniente introduzir nas bases de dados de medicamentos de todos os fármacos com potencial de prolongar o intervalo QT, tendo sido selecionados para a realização deste trabalho todos os medicamentos anti-infecciosos, anti-hipertensores e antineoplásicos que prolongam o intervalo QT. Esta revisão, efetuada a partir da consulta do resumo das características de todos os medicamentos anti-infecciosos, anti-hipertensores e antineoplásicos com Autorização de Introdução no Mercado (AIM) em Portugal e da pesquisa e análise de artigos na PubMed, permitiu obter uma listagem de todos os medicamentos destes Grupos Farmacoterapêuticos capazes de prolongar o intervalo QT e induzir *torsades de pointes* (TdP). A maior parte dos fármacos atua pela inibição da componente rápida das correntes de retificação tardia dos canais de potássio, embora as interações farmacocinéticas envolvendo fármacos que são metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 apareçam também como explicação para o potencial de vários fármacos prolongarem o intervalo QT. A monitorização dos eletrólitos séricos, o cuidado para não exceder a dose recomendada e para não administrar concomitantemente fármacos que inibem as enzimas do citocromo P450 ou que também prolongam o intervalo QT são precauções que devem ser tidas em conta antes da iniciação de terapias farmacológicas onde constem medicações que prolongam o intervalo QT. O farmacêutico, como especialista do medicamento, tem um papel fulcral na adoção destas medidas de precaução, bem como na prevenção do cada vez mais badalado prolongamento do intervalo QT induzido por fármacos. A base de dados elaborada constitui um instrumento de grande utilidade no apoio à dispensa de fármacos com potencial de prolongar o intervalo QT, contribuindo para dar resposta às recomendações da circular supramencionada.

O segundo capítulo diz respeito ao estágio em Farmácia Comunitária e aos conhecimentos e competências que adquiri durante o mesmo, competências essa que contribuíram para complementar a minha formação académica.

Palavras-chave

Intervalo QT, *Torsades de Pointes*, Anti-infecciosos, Anti-hipertensores Antineoplásicos, Farmácia Comunitária

Abstract

This report is based on three areas experienced during my traineeship inserted in the Pharmaceutical Sciences Master's degree study plan: Community Pharmacy and Research.

The first chapter is related to the research work about Regulation No. 173/CD/8.1.7. from the Portuguese Authority of Medicines and Health Products (INFARMED), dated 02/08/2012 and titled "Ondansetron - dose constraint for injectable drugs", that recommends that "care must be taken when administering this antiemetic associated with other drugs that prolong the QT interval". To effectively implement this recommendation, it was thought advisable to point out, in the computerized drug database, all drugs that prolong the QT interval, namely all the anti-infective, antihypertensive and antineoplastic drugs which prolong the QT interval. This review, based upon all Summary of Product Characteristics of all the anti-infective, antihypertensive and antineoplastic drugs available in Portugal and from the research and analysis in PubMed articles, allowed to obtain a list of all the medicines inside this pharmacotherapeutic groups with the potential to prolong the QT interval and induce Torsades de Pointes (TdP). Most drugs acts by inhibiting the rapid component of the delayed rectifying currents of potassium channels, although pharmacokinetic interactions involving drugs metabolized by cytochrome P450 enzymes also appear as an explanation for the potential of several drugs to prolong the QT interval. Close monitoring of serum electrolytes, careful not to exceed the recommended dose and do not use simultaneously drugs also prolonging the QT interval are precautions that must be taken before the initiation therapies which include drugs that prolong the QT interval. Pharmacists, as drug specialists, have a key role in implementing these measures, as well as preventing the increasingly trendy drug-induced QT prolongation. This created drug database is a valuable tool in dispensing drugs that prolong the QT interval, contributing to meet the recommendations of the above-mentioned regulation.

The second chapter concerns the traineeship in Community Pharmacy and the knowledge and skills acquired during the same, skills that have contributed to supplement my school graduation.

Keywords

QT Interval, *Torsades de Pointes*, Anti-infectives, Antihypertensives, Antineoplastics and Community Pharmacy

Índice

CAPÍTULO I - MEDICAMENTOS COM POTENCIAL PARA PROLONGAR O INTERVALO QT E PRECAUÇÕES A TER NA PRÁTICA CLÍNICA COM A SUA UTILIZAÇÃO. 1

1.	INTERVALO QT E TORSADES DE POINTES.....	1
1.1.	<i>Enquadramento</i>	1
1.2.	<i>Correção do intervalo QT</i>	2
1.3.	<i>Mecanismos subjacentes ao prolongamento do intervalo QT e aparecimento de torsades de pointes</i>	4
1.4.	<i>Fatores de risco</i>	6
1.5.	<i>Tratamento</i>	8
1.6.	<i>Diagnóstico</i>	9
1.7.	<i>O papel do farmacêutico</i>	10
2.	OBJETIVOS.....	12
3.	MATERIAIS E MÉTODOS.....	13
4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	14
4.1.	<i>Medicamentos anti-infecciosos</i>	14
4.2.	<i>Medicamentos anti-hipertensores</i>	20
4.3.	<i>Medicamentos antineoplásicos</i>	21
5.	CONCLUSÕES	25
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27

CAPÍTULO II - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA - FARMÁCIA SANT'ANA 34

1.	INTRODUÇÃO.....	34
2.	ORGANIZAÇÃO DA FARMÁCIA	35
2.1.	<i>Localização da Farmácia Sant'Ana</i>	35
2.2.	<i>Horário de funcionamento</i>	35
2.3.	<i>Espaço físico da farmácia</i>	35
2.4.	<i>Equipamentos gerais e específicos da farmácia</i>	40
2.5.	<i>Recursos humanos e suas funções</i>	40
2.6.	<i>Equipamento informático</i>	42
2.7.	<i>Informação e documentação científica</i>	43
3.	MEDICAMENTOS E OUTROS PRODUTOS DE SAÚDE: DEFINIÇÃO DE CONCEITOS	44
3.1.	<i>Medicamentos em geral</i>	44
3.2.	<i>Medicamentos manipulados</i>	45
3.3.	<i>Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos</i>	45
4.	APROVISIONAMENTO E ARMAZENAMENTO	45
4.1.	<i>Critérios de seleção de um fornecedor</i>	45

4.2.	<i>Ficha de produto e ponto de encomenda</i>	46
4.3.	<i>Receção e conferência de encomendas.....</i>	47
4.4.	<i>Critérios e condições de armazenamento</i>	51
5.	INTERAÇÃO FARMACÊUTICO - UTENTE - MEDICAMENTO	52
5.1.	VALORMED	53
5.2.	Farmacovigilância	53
6.	ACONSELHAMENTO E DISPENSA DE MEDICAMENTOS.....	54
6.1.	<i>Dispensa de medicamentos mediante prescrição médica</i>	55
6.2.	<i>Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica especial.....</i>	58
6.3.	<i>Regimes de comparticipação</i>	60
6.4.	<i>Dispensa de MSRM em venda suspensa</i>	61
6.5.	<i>Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica.....</i>	61
7.	AUTOMEDICAÇÃO	62
8.	ACONSELHAMENTO E DISPENSA DE OUTROS PRODUTOS DE SAÚDE	63
8.1.	<i>Produtos cosméticos e de higiene corporal.....</i>	63
8.2.	<i>Produtos dietéticos para alimentação especial.....</i>	64
8.3.	<i>Produtos dietéticos infantis.....</i>	64
8.4.	<i>Produtos fitoterapêuticos e suplementos nutricionais.....</i>	66
8.5.	<i>Medicamentos de uso veterinário</i>	66
8.6.	<i>Dispositivos médicos</i>	67
9.	OUTROS CUIDADOS DE SAÚDE PRESTADOS AO UTENTE NA FARMÁCIA SANT'ANA.....	67
9.1.	<i>Medição da glicémia</i>	68
9.2.	<i>Medição da pressão arterial.....</i>	68
9.3.	<i>Antropometria</i>	69
9.4.	<i>Medição dos triglicéridos e colesterol.....</i>	70
9.5.	<i>Administração de injetáveis.....</i>	71
9.6.	<i>Consultas de nutrição</i>	71
10.	PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS	71
10.1.	<i>Medicamento manipulado</i>	72
10.2.	<i>Matérias-primas</i>	72
10.3.	<i>Material de laboratório</i>	72
10.4.	<i>Preparação de manipulados</i>	73
10.5.	<i>Cálculo do preço.....</i>	75
10.6.	<i>Preparações</i>	76
11.	CONTABILIDADE E GESTÃO	76
11.1.	<i>Processamento do receituário e faturação</i>	76
11.2.	<i>Documentos contabilísticos.....</i>	78
11.3.	<i>Incidência fiscal</i>	79
12.	CONCLUSÃO	79
13.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	81

ANEXO I.	85
.....	85
ANEXO II.	87
ANEXO III.	90
ANEXO IV.	91
ANEXO V.	93
ANEXO VI.	95
ANEXO VII.	96
ANEXO VIII.	98
ANEXO IX.	100
ANEXO X.	102

Lista de Figuras

Figura 1 - Exemplo ilustrativo da medição do intervalo QT	1
Figura 2 - <i>Torsades de pointes</i>	2
Figura 3 - Relação entre o potencial de ação das fibras do miocárdio e a duração da repolarização cardíaca num ECG.....	5
Figura 4 - Mecanismo de proarritmia associado ao bloqueio dos canais hERG K ⁺	5
Figura 5 - Sequência de ECG curto-longo-curto, precedendo TdP	6
Figura 6 - Fluxograma relativo ao processo de seleção de publicações.	14
Figura 7 - Fluxograma de apoio à dispensa de receituário.....	95

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Fórmulas de correção do intervalo QT à frequência	3
Tabela 2 - Critérios de diagnóstico da síndrome do QT longo	10
Tabela 3 - Critérios de exclusão dos artigos.	13
Tabela 4 - Medicamentos anti-infecciosos com o potencial de prolongar o intervalo QT.	15
Tabela 5 - Medicamentos anti-hipertensores com o potencial de prolongar o intervalo QT.....	20
Tabela 6 - Medicamentos antineoplásicos com o potencial de prolongar o intervalo QT	22
Tabela 7 - Requisitos de envio obrigatório ao INFARMED.....	60
Tabela 8 - Valores de referência da glicemia capilar	68
Tabela 9 - Classificação dos valores da pressão arterial.....	69
Tabela 10 - Mapa resumo de diplomas que regem participações especiais.....	98
Tabela 11 - Situações passíveis de serem resolvidas com recurso à automedicação.	100

Lista de Acrónimos, Siglas e Símbolos

AERS	Adverse Event Reporting System
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional das Farmácias
bpm	Batimentos Por Minuto
DCI	Denominação Comum Internacional
ECG	Eletrocardiograma
FDA	United States Food and Drug Administration
hERG	Human ether-a-go-go-related gene
I_{kr}	Componente rápida das correntes de retificação tardia do potássio
I_{ks}	Componente lenta das correntes de retificação tardia do potássio
IMC	Índice de Massa Corporal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
OMS	Organização Mundial de Saúde
PIC	Preço Impresso na Cartonagem
PVF	Preço de Venda á Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
QTc	Intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca
RCM	Resumo das Caraterísticas do Medicamento
SNS	Serviço Nacional de Saúde
TdP	<i>Torsades de Pointes</i>
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana

Capítulo I - Medicamentos com potencial para prolongar o intervalo QT e precauções a ter na prática clínica com a sua utilização.

1. Intervalo QT e torsades de pointes

1.1. Enquadramento

As informações obtidas de um eletrocardiograma (ECG) refletem os eventos eletrofisiológicos que ocorrem durante a geração de um impulso e sua condução no coração.

Cada batimento cardíaco começa com uma excitação elétrica gerada no nódulo sinoauricular (SA) que é rapidamente conduzido através da aurícula. O impulso de condução para os ventrículos ocorre através do nódulo auriculoventricular (AV). [1]

Tendo como base o complexo ciclo de despolarização e repolarização, são geradas as ondas típicas eletrocardiográficas (Figura 1). Estas incluem a onda P, que corresponde à despolarização auricular; o complexo QRS que corresponde à despolarização ventricular e a onda T que corresponde à repolarização ventricular. Os intervalos eletrocardiográficos são igualmente importantes, sendo que o intervalo PR é o tempo para a despolarização auricular e a propagação através da junção auriculoventricular e o intervalo QT corresponde então ao tempo para despolarização ventricular e subsequente repolarização, e é medido a partir do início do complexo QRS, até ao final da onda T. [2-4]

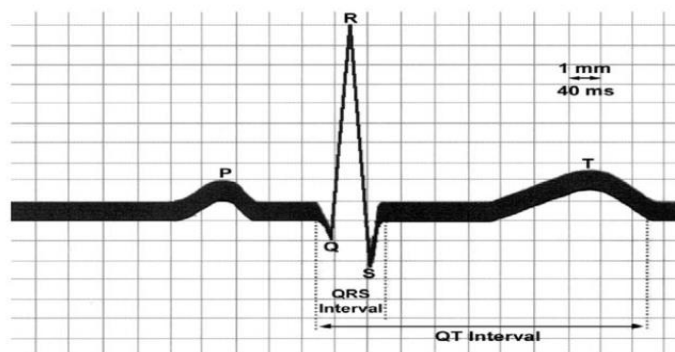


Figura 1 - Exemplo ilustrativo da medição do intervalo QT (desde o início da onda Q até ao final da onda T). [5]

No caso de prolongamento do intervalo QT, o ECG é caracterizado por uma repolarização anormal nos miócitos ventriculares, anormalmente longa para ser mais preciso. [6, 7]

O prolongamento do intervalo QT na superfície do eletrocardiograma implica um aumento na duração do potencial de ação em pelo menos algumas células ventriculares. [8]

O alongamento na repolarização cardíaca cria um ambiente eletrofisiológico que favorece o aparecimento de arritmias cardíacas, mais claramente *torsades de pointes* (TdP), mas possivelmente também outros tipos de taquiarritmias. TdP consiste numa taquiarritmia ventricular polimórfica que aparece no ECG como uma oscilação contínua do complexo QRS em torno da *baseline* isoeletrica (Figura 2). Uma característica dos TdP é o prolongamento pronunciado do intervalo QT precedendo a arritmia. TdP pode degenerar em fibrilhação ventricular (FV), levando a morte súbita. [9, 10]



Figura 2 - *Torsades de pointes*. [11]

As décadas de 50 e 60 do século XX viram as descrições clínicas iniciais dos síndromes de QT longo congénito, das arritmias induzidas por fármacos, e da taquicardia ventricular polimórfica, denominada por TdP, mas só no fim dessa mesma década de 60 é que começou a ser reconhecida uma potencial ligação entre estas condições e começaram a ser formuladas hipóteses acerca dos mecanismos subjacentes. [12, 13]

Já nos últimos anos, a longa e crescente lista de fármacos não antiarrítmicos que prolongam o intervalo QT tem gerado preocupação [14, 15], levando não só à retirada de fármacos do mercado [13, 16], como também a restrições na sua utilização [17] e a problemas no desenvolvimento de novas moléculas [18], sendo que o desenvolvimento de muitos compostos tem sido interrompido devido a efeitos indesejáveis na repolarização cardíaca, avaliada em termos de prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma. [19, 20]

1.2. Correção do intervalo QT

O intervalo QT adapta-se a mudanças na frequência cardíaca, mais precisamente, encurta com o aumento da mesma, o que torna difícil de comparar o intervalo QT registado a diferentes frequências cardíacas.

Ao aumentar a frequência cardíaca de 60 para 160 bpm (batimentos por minuto), o intervalo QT encurta de 25 a 40%. Para fazer comparações entre indivíduos, torna-se então crucial neutralizar os efeitos da frequência cardíaca no intervalo QT.

Para permitir tal comparação o conceito de intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca (QTc) foi desenvolvido e tem suscitado atenção por parte de muitos investigadores e agências reguladoras de medicamentos.

Em princípio, todas as fórmulas de correção à taxa cardíaca pressupõem que existe uma fórmula matemática para descrever a relação fisiológica QT/RR, sendo RR o intervalo desde o início de um complexo QRS até ao início do complexo QRS seguinte. Esta pode ser convertida numa fórmula que normaliza o intervalo QT medido para aquele que seria associado a uma taxa cardíaca “standard”, por exemplo, de 60 bpm.

Historicamente, a relação entre os intervalos QT e RR foi percebida por Bazett nos inícios do século XX. Ele descreveu uma fórmula de regressão, que mais tarde foi utilizada para produzir a fórmula de correção de Bazett, onde $QTc = QT/RR^{1/2}$. Esta é a principal fórmula usada clinicamente, no entanto a relação entre os intervalos QT e RR está longe de ser linear e qualquer tentativa de correção matemática falha em certas frequências cardíacas.

Na fórmula de Bazett, a constante QTc é o intervalo QT quando o intervalo RR é 1, ou seja, quando a frequência cardíaca é de 60 bpm. O princípio de que a QTc deve igualar o intervalo QT a uma frequência cardíaca de 60 bpm tem sido amplamente adotada e parece ser razoável, atendendo a que é, em geral, a frequência cardíaca normal dos humanos em repouso.

Fórmulas mais complexas têm sido propostas para corrigir os efeitos de outras variáveis, como a idade e o género, fórmulas essas que incorporam outras constantes, não apenas as encontradas na fórmula de Bazett. No entanto estas novas fórmulas não têm ganho grande aceitação clínica. [21-24]

Tabela 1 - Fórmulas de correção do intervalo QT à frequência cardíaca. Adaptado de [25]

Nome	Fórmula
Correção de Bazett	$QTc = QT(RR)^{-1/2}$
Correção de Fridericia	$QTc = QT(RR)^{-1/3}$
Correção de Framingham	$QTc = QT + 0,156(1 - RR)$

QT em msec e RR em sec.

Outras fórmulas são a correção que foi proposta por Fridericia (onde o intervalo QT é dividido pela raiz ao cubo do intervalo RR para se calcular o intervalo QTc) e a equação de regressão

linear de Framingham (Tabela 1). Tanto a equação de Bazett como a de Fridericia aplicam um fator de correção médio para todos os pacientes, contudo existe agora forte evidência para a variabilidade inter-individual na correção do intervalo QT à frequência cardíaca, implicando que uma correção do intervalo QT à taxa cardíaca deve ser estimado para cada indivíduo. Infelizmente isto não pode ser feito na prática clínica porque requer medições do intervalo QT a várias frequências para cada paciente. [25]

Do ponto de vista epidemiológico, a aproximação de Framingham é amplamente usada porque se baseia, não em raciocínios hipotéticos, mas em dados empíricos de uma grande amostra populacional.

1.3. Mecanismos subjacentes ao prolongamento do intervalo QT e aparecimento de *torsades de pointes*

O intervalo QT num ECG representa a soma dos potenciais de ação nos miócitos ventriculares.

O prolongamento do intervalo QT implica o prolongamento do potencial de ação que resulta de um aumento da corrente de entrada através dos canais de sódio e cálcio ou de um decréscimo na corrente de saída através dos canais de potássio [11], sendo que a repolarização do miocárdio é mediada principalmente pelo efluxo de iões de potássio. Este balanço eletrolítico resulta num prolongamento do potencial de ação. [26] Dois subtipos de correntes de potássio, a componente rápida das correntes de retificação tardia (I_{Kr}) e a componente lenta das correntes de retificação tardia (I_{Ks}), são predominantemente responsáveis pela repolarização.

Praticamente todos os fármacos que prolongam o intervalo QT, bloqueiam I_{Kr} [27], o que torna bastante perceptível a forte correlação existente entre a capacidade de um fármaco para bloquear I_{Kr} e o seu potencial para causar taquicardias ventriculares e morte súbita. [28].

As proteínas dos canais I_{Kr} são codificadas pelo hERG (human ether-a-go-go-related gene), que hoje em dia é denominado de KCNH2. Duas características estruturais contam para a suscetibilidade anormal dos canais I_{Kr} a vários fármacos. Em primeiro lugar, a presença de aminoácidos aromáticos (Tyr652 e Phe656) com cadeias laterais direcionadas para a cavidade central do poro origina sítios de ligação de alta afinidade para muitos compostos. Estes aminoácidos não estão presentes em muitos outros canais de potássio, e a mutação na KCNH2 nestes sítios de ligação para outros aminoácidos reduz a afinidade para muitos fármacos. Em segundo lugar, enquanto a maioria dos canais de potássio contém dois resíduos de prolina na hélice que forma parte do poro que restringem o acesso ao sítio de ligação do fármaco, estas estão ausentes no KCNH2.

O bloqueio I_{Kr} causa então um atraso na fase 3 de repolarização rápida do potencial de ação (Figura 3) que se reflete num prolongamento do intervalo QT no ECG.[11]

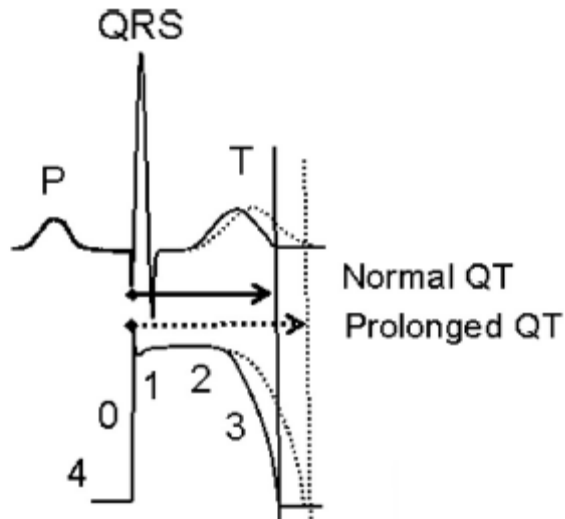


Figura 3 - Relação entre o potencial de ação das fibras do miocárdio e a duração da repolarização cardíaca num ECG. [12]

Uma repolarização ventricular prolongada pode causar pós-despolarizações precoces devido à ativação de correntes despolarizantes. [29]

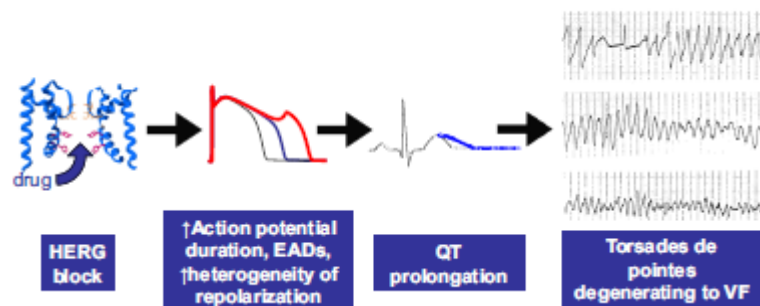


Figura 4 - Mecanismo de proarritmia associado ao bloqueio dos canais hERG K⁺. O bloqueio dos canais hERG produzem prolongamento do intervalo QT (azul) e geram pós-despolarizações precoces (vermelho) no potencial de ação cardíaco. Estas mudanças criam condições para se gerarem TdP. Abreviaturas: hERG - human ether-a-go-go-related gene; EADs - pós-despolarizações precoces; VF - fibrilação ventricular; QT - intervalo QT [12]

Estas pós-despolarizações precoces aparecem como oscilações, na membrana de voltagem, durante as fases 2 e 3 do potencial de ação e podem originar extra sístoles. (Figura 4)

A heterogeneidade na repolarização ventricular pode criar zonas de bloqueio unidirecional. Extra sístoles repetitivas, bloqueios unidirecionais e zonas de condução lenta podem levar a TdP. [17] TdP é normalmente precedido por uma sequência de ECG curto-longo-curto, tal como se pode observar na seguinte figura (Figura 5).[11, 17]



Figura 5 - Sequência de ECG curto-longo-curto, precedendo TdP. [11]

1.4. Fatores de risco

Embora a ocorrência de prolongamento do intervalo QT induzido por fármacos seja imprevisível para um dado indivíduo, uma observação comum é que a maioria dos doentes tem pelo menos um fator de risco identificável, seja ele patológico, fisiológico ou adquirido, sem ser a exposição ao fármaco. [30, 31].

1.4.1. Género

O género feminino tem sido associado a um risco aumentado de prolongamento do intervalo QT e de *torsades de pointes* depois da administração de fármacos com o potencial de prolongar a repolarização cardíaca.

Embora as bases patofisiológicas que expliquem esta disparidade de géneros devam ainda ser melhor investigadas, uma reduzida reserva de repolarização relacionada com as hormonas sexuais tem sido proposta como uma possível explicação à propensão aumentada das mulheres para desenvolverem *torsades de pointes* e estudos clínicos já demonstraram que as hormonas sexuais podem alterar a expressão dos canais de potássio, correntes iónicas, repolarização cardíaca e a reposta do intervalo QT aos fármacos. [32, 33]

Vários estudos demonstram que homens adultos exibem valores médios de QTc inferiores quando comparados tanto a mulheres adultas como a crianças, bem como uma incidência mais baixa dos seus sintomas, tendo sido demonstrado um encurtamento após a puberdade, em homens com o intervalo QTc elevado. [34] A incidência similar em mulheres, pré e pós menopausa, sugere que são os androgénios e não os estrogénios que contribuem para esta diferença. [34]

Segundo Roden *et al.* as mulheres, durante as fases menstrual e de ovulação do ciclo menstrual têm o maior valor do intervalo QTc, sendo as hormonas sexuais as grandes responsáveis por este fenómeno, incluindo possivelmente um efeito protetor vindo da progesterona. [13]

1.4.2. Hipocalémia

Tem sido também reconhecido um papel fundamental da hipocalémia no prolongamento do intervalo QT, embora o mecanismo não seja bem conhecido ainda. [35]. Os resultados de Karmakar *et al.* [36] sugerem que a condição hipocalêmica potencia o prolongamento do intervalo QT induzido pela claritromicina, sublinhando a importância de monitorizar os eletrólitos séricos durante a terapêutica com este antibiótico. Outros estudos revelaram que os níveis de potássio eram significativamente mais baixos em pacientes com intervalo QT superior ou igual a 500 msec.[37]

1.4.3. Hipomagnesémia

Hipomagnesémia aumenta o risco de TdP, possivelmente por modular a função dos canais de cálcio tipo-L que contribuem para pós-despolarizações precoces. Embora não tenha sido levado a cabo nenhum estudo randomizado, o magnésio intravenoso tornou-se uma terapia de primeira linha para TdP derivadas de um intervalo QT prolongado induzido por fármacos. [12]

1.4.4. Múltiplos fármacos administrados concomitantemente

De acordo com Allen LaPointe *et al.*, 39% dos casos de *torsades de pointes* envolvem uma combinação de mais do que um fármaco com potencial para prolongar o intervalo QT e 38% envolvem a combinação de um fármaco com potencial para prolongar o intervalo QT e um fármaco inibidor do seu metabolismo. [38]

Os profissionais de saúde devem usar com precaução fármacos que prolongam o intervalo QT, especialmente quando múltiplos fármacos conhecidos por prolongar o intervalo QT são administrados concomitantemente. Interações farmacocinéticas fármaco-fármaco envolvendo as enzimas do citocromo P450 (CYP) ocorrem frequentemente. Fármacos e interações entre fármacos devem ser considerados como um fator de risco *major* para o prolongamento do intervalo QT e *torsades de pointes*. Tanto a farmacocinética como a farmacodinâmica devem ser consideradas na avaliação clínica dos pacientes e uma monitorização terapêutica cuidadosa deve ser levada a cabo. [39]

1.4.5. Bradicardia

A maioria dos fármacos que prolongam o intervalo QT, fazem-no ainda mais em doentes com baixas frequências cardíacas do que em doentes com frequências cardíacas elevadas. Esta propriedade de prolongamento exagerado do intervalo QT a baixas taxas de batimento cardíaco contribuem para que se reconheça a bradicardia como mais um fator de risco para prolongamento do intervalo QT e *torsades de pointes*, especialmente com taxas de batimento cardíaco inferiores a 60 bpm. [40] A bradicardia é causada por um ritmo sinusal lento, hipotermia ou hipotireoidismo, onde cada uma destas condições pode, fisiologicamente, prolongar a repolarização ventricular levando a um maior risco de TdP. O prolongamento do

intervalo QT causado por bradiarritmias tem sido bem estudado em animais. Tais estudos mostraram que a bradicardia, a longo prazo, leva a uma redução no mRNA e na expressão de proteínas dos dois canais de potássio (I_{Ks} e I_{Kr}). A resultante redução nas correntes de I_{Ks} e I_{Kr} compromete a repolarização ventricular e aumenta a suscetibilidade para TdP. [41]

1.4.6. Fibrilhação auricular

Muitas evidências clínicas sugerem que a fibrilhação auricular (FA) por si só protege contra o TdP, mas depois da sua conversão para o ritmo sinusal, o risco é aumentado. Uma observação clínica comum é que o TdP ocorre frequentemente (mas não sempre) em doentes com FA, depois da conversão para o ritmo sinusal. [12]

1.4.7. Síndrome do QT longo congénito

Uma vez que a síndrome do QT longo congénito é uma condição relativamente rara, sendo a sua prevalência estimada de 1 em 2500 nados vivos, ainda não foi determinada uma relação conclusiva entre esta patologia e o risco aumentado de prolongamento do intervalo QT associado a fármacos. [35, 42]

Apesar disto, a sobreposição clínica entre a síndrome do QT longo congénito e efeitos farmacológicos adversos severos, bem como a forma imprevisível com que os fármacos prolongam o intervalo QT, constitui hoje em dia uma base de estudos para relacionar a farmacogenética e a farmacogenómica como fatores de risco para prolongamento do intervalo QT. [12]

1.5. Tratamento

1.5.1. Tratamento a curto prazo

Muitos episódios de TdP são de curta duração e terminam espontaneamente. Contudo, um episódio prolongado pode resultar em sequelas hemodinâmicas e uma cardioversão deverá ser implementada. O tratamento de curta duração para episódios de prolongamento do intervalo QT tem como objetivo principal prevenir a recorrência de TdP. [43]

O sulfato de magnésio intravenoso (2 g em bólus seguido de uma infusão de 2-4 mg/minuto) constitui a terapêutica inicial de escolha, tendo em conta os níveis séricos. Ainda não é claramente conhecido o mecanismo pelo qual o magnésio previne a recorrência de TdP, mas pensa-se que o efeito pode advir do bloqueio dos canais de cálcio ou sódio. A terapêutica com magnésio não é útil para controlo a longo prazo nem afeta o intervalo QTc. [43, 44]

Se se desenvolver FV ou TdP, é indicada uma desfibrilhação não sincronizada. [17]

Os níveis séricos de potássio devem ser mantidos num intervalo normal-alto (4,5-5 mmol/L) e, por este motivo, o potássio é importante como terapêutica concomitante com o magnésio

intravenoso. Um aumento dos níveis séricos de potássio encurta o intervalo QTc e reduz a sua dispersão. [43, 45]

Um *pacemaker* transvenoso temporário é altamente efetivo em prevenir recorrências de TdP associadas com o síndrome de QT longo, tanto da forma congênita como da adquirida. É especialmente útil em casos refratários ao magnésio ou quando os TdP são precipitados por uma pausa ou por uma bradicardia. São geralmente utilizadas taxas de 90 a 110 bpm. Experiências com *pacemakers* permanentes sugerem que taxas superiores a 70 bpm previnem os TdP induzidos por fármacos. [17]

A isoprenalina, titulada para um ritmo cardíaco ≥ 90 bpm é útil se o *pacemaker* estiver temporariamente indisponível ou enquanto a inserção de um cateter transvenoso é efetuada. A isoprenalina é, no entanto, contraindicada em pacientes com síndrome do QT longo congénito ou doença cardíaca isquémica, devido aos seus efeitos simpaticomiméticos. [43, 46]

Medicamentos que prolonguem o intervalo QT e fármacos que interfiram com o metabolismo destes devem ser prontamente descontinuados. [17]

1.5.2. Tratamento a longo prazo

O tratamento de longo termo envolve evitar agentes precipitantes. Condições que comprometam o equilíbrio hidroeletrólítico devem ser corrigidas. [17]

As opções de tratamento incluem β -bloqueadores, *pacemakers* permanentes, implante de um cardioversor-desfibrilhador implantável, quando a combinação de β -bloqueador e *pacemaker* falha a prevenir episódios de síncope ou pré-síncope, e simpatectomia torácica esquerda. [46]

1.6. Diagnóstico

Nem todas as pessoas com síndrome do QT longo apresentam sempre um intervalo QT prolongado no ECG. Este intervalo poderá sofrer mudanças ao longo do tempo, isto é, pode ser algumas vezes longo e outras normal. [47] Torna-se então óbvio que as características de um ECG são variáveis, confundindo o processo de diagnóstico.

Em 1985, foi formulado um primeiro conjunto de critérios de diagnóstico, que posteriormente foi atualizado em 1993 por Schwartz *et al.* Este critério (Tabela 2) inclui já várias características do ECG e o historial clínico e familiar, e permite estimar a probabilidade de ocorrência da síndrome do QT longo. [48]

Tabela 2 - Critérios de diagnóstico da síndrome do QT longo. Adaptado de [43]

Critérios de Diagnóstico da Síndrome de QT longo	
Análise do ECG ^{a)}	
A. QTc ^{b)}	
≥480 ms	3 pontos
460-479 ms	2 pontos
450-459 ms (em indivíduos do sexo masculino)	1 ponto
B. Torsade de pointes	2 pontos
C. Alternância da onda T	1 ponto
D. Onda T denteada em três derivações	1 ponto
E. Frequência cardíaca reduzida para a idade ^{c)}	0,5 pontos
Historial clínico	
A. Síncope	
Associada ao <i>stress</i>	2 pontos
Não associada ao <i>stress</i>	1 ponto
B. Surdez congênita	0,5 pontos
Historial familiar ^{d)}	
A. Membros familiares com QT longo diagnosticado ^{e)}	1 ponto
B. Morte súbita não explicada em parentes diretos com menos de 30 anos	0,5 pontos

-
- a) Na ausência de fármacos ou patologias que alterem estes parâmetros do ECG.
b) Calculado pela fórmula de Bazett.
c) Frequência cardíaca em repouso abaixo do segundo percentil para a idade.
d) O mesmo membro da família não pode ser tido em conta simultaneamente em A e B.
e) QT longo diagnosticado é definido por um score superior a 4 pontos, onde <1: baixa probabilidade; 2-3 pontos: probabilidade intermediária; > 4 pontos: alta probabilidade

Hoje em dia, contudo, com o surgimento dos testes de genética molecular na prática clínica, algumas síndromes do QT longo podem ser diagnosticadas quando uma mutação é identificada. Embora estes testes genéticos ainda não façam parte da rotina de diagnóstico da síndrome do QT longo, são normalmente sugeridos para membros da família de pessoas que já têm síndrome do QT longo diagnosticada. [43, 47, 48]

1.7. O papel do farmacêutico

Os farmacêuticos, conjuntamente com os médicos prescritores, têm o dever de assegurar que os doentes tenham consciência dos riscos e dos efeitos adversos dos medicamentos. Com o seu conhecimento detalhado dos medicamentos, os farmacêuticos têm a capacidade de relacionar os sintomas inesperados sentidos pelos doentes com possíveis efeitos adversos da sua terapêutica farmacológica. A prática da farmácia clínica também assegura que os efeitos adversos dos fármacos sejam minimizados ao evitar fármacos com efeitos adversos potenciais em utentes suscetíveis. Desta forma, os farmacêuticos têm um papel fundamental em prevenir, detetar e notificar os efeitos adversos de fármacos. [49]

Quando fármacos que prolongam o intervalo QT são usados, deve ser assegurado que os benefícios são clinicamente importantes e os riscos devem ser minimizados. Ou seja, antes de serem usados fármacos com potencial para prolongar o intervalo QT, deve-se assegurar que os benefícios superam os riscos. Alternativas devem ser consideradas, fatores predisponentes devem ser avaliados e condições reversíveis devem ser corrigidas antes da iniciação do fármaco, devendo a polifarmácia (múltiplos fármacos que prolongam o intervalo QT ou que interferem com o metabolismo) ser evitada, além de que os doentes devem ser informados acerca do risco pró-arrítmico de determinados medicamentos. [17]

Para evitar os TdP, os profissionais de saúde devem estar cientes das interações farmacológicas com fármacos comumente utilizados. De entre todos os fatores que predispõe para TdP, a hipocalémia e a hipomagnesémia são particularmente significantes e evitáveis. Devem ser monitorizados os níveis de potássio e magnésio em utentes que iniciam fármacos que prolongam o intervalo QT e suplementá-los, caso seja necessário, especialmente quando os pacientes tomam outros fármacos que causam hipocalémia ou hipomagnesémia. [50]

Num estudo levado a cabo por Ng *et al.* [51] foi demonstrado que os farmacêuticos são capazes de monitorizar o prolongamento do intervalo QT induzido por fármacos, o que pode resultar numa redução da incidência de prolongamento do intervalo QT. [51] Usando um simples algoritmo de monitorização, os farmacêuticos foram capazes de reduzir para metade o número de doentes que experimentaram prolongamento do intervalo QT para além dos limites considerados clinicamente relevantes pela United States Food and Drug Administration (FDA). Importante referir que, neste estudo, não se verificou prolongamento na permanência no hospital nem aumento nos custos de hospitalização. [51]

Por outro lado, a Circular Informativa N.º 173/CD/8.1.7. do INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., datada de 02/08/2012 e intitulada “Ondansetrom - restrição de dose para os medicamentos injetáveis” (Anexo V), recomenda, aquando da utilização de medicamentos contendo ondansetrom em dose única por via injetável em adultos no controlo de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia citotóxica e pela radioterapia, que se tenha “precaução na administração deste antiemético em associação com outros medicamentos que prolongam o intervalo QT, nomeadamente alguns agentes citotóxicos”.

Sendo impraticável (talvez mesmo impossível) para utentes e profissionais de saúde, memorizar todos os fármacos implicados no prolongamento do intervalo QT, surge então a necessidade do desenvolvimento e implementação de uma base de dados de fácil acesso e consulta, [17] como forma, também, de executar de forma eficaz a recomendação da Circular Informativa supracitada.

2. Objetivos

Elaboração de uma base de dados contendo todos os medicamentos anti-infecciosos (Grupo Farmacoterapêutico 1), anti-hipertensores (Grupo Farmacoterapêutico 3.4.) e antineoplásicos (Grupos Farmacoterapêuticos 16.1. e 16.2.) com Autorização de Introdução no Mercado (AIM) em Portugal com potencial de prolongar o intervalo QT, tendo em vista possibilitar aos farmacêuticos portugueses a execução rápida e eficaz das recomendações da Circular Informativa N.º 173/CD/8.1.7. do INFARMED.

A escolha destes Grupos Farmacoterapêuticos está relacionada quer com o facto de terem um grande consumo a nível hospitalar e comunitário (antibacterianos e anti-hipertensores) quer devido a serem diretamente mencionados na referida circular (citotóxicos).

3. Materiais e Métodos

Foi efetuada uma revisão da literatura através da consulta do resumo das características dos medicamentos de todos os medicamentos anti-infecciosos (Grupo Farmacoterapêutico 1), anti-hipertensores (Grupo Farmacoterapêutico 3.4.) e antineoplásicos (Grupos Farmacoterapêuticos 16.1. e 16.2.) que se encontram disponíveis em Portugal (medicamentos com AIM).

Esta consulta foi efetuada através do Infomed - Base de dados de medicamentos de uso humano, disponibilizada no *site* da INFARMED e também através da European Medicines Agency (EMA).

A revisão bibliográfica envolveu, igualmente, a pesquisa e análise de artigos na PubMed, intersectando o termos “antimicrobial-induced prolongation of the QT interval”, “antihypertensive-induced prolongation of the QT interval”, “cytotoxic-induced prolongation of the QT interval”, “drug-induced prolongation of the QT interval” e “medication-induced prolongation of the QT interval”. Foram ainda introduzidos os seguintes filtros de pesquisa: “Publication dates - 5 years” e “Species - Humans”. Esta pesquisa foi realizada em maio de 2013.

Nesta revisão foram incluídas todas as publicações que abordassem medicamentos disponíveis no mercado nacional, pertencentes aos Grupos Farmacoterapêuticos em estudo (medicamentos anti-infecciosos, medicamentos anti-hipertensores e medicamentos antineoplásicos) e remetessem para o potencial dos mesmos de prolongarem o intervalo QT e de produzirem TdP. Foram excluídos todos os artigos abrangidos pelos critérios de exclusão referidos na Tabela 3. Além disto, foram também incluídos alguns artigos obtidos manualmente, através dos artigos obtidos pela pesquisa anteriormente definida, no sentido de encontrar informação adicional de interesse para o estudo.

Tabela 3 - Critérios de exclusão dos artigos.

Critérios de Exclusão
1. Estudos que abordam medicamentos que não fazem parte dos Grupos Farmacoterapêuticos em estudo.
2. Estudos que não abordam fármacos que prolongam o intervalo QT.
3. Estudos envolvendo medicamentos em investigação.
4. Estudos que abordam fármacos não comercializados em Portugal.
5. Estudos pré-clínicos (em animais).
6. Artigos que não estavam em inglês.
7. Artigos cuja obtenção integral não foi possível mesmo após contacto, via correio eletrónico, com o autor correspondente.

4. Resultados e discussão

Foram obtidos no total 88 artigos, dos quais 79 foram excluídos por preencherem os requisitos definidos pelos critérios de exclusão. Foram ainda obtidos manualmente 20 artigos adicionais a partir das referências bibliográficas conseguidas na pesquisa eletrónica. Desta feita, um total de 29 artigos foi utilizado nesta revisão bibliográfica, adicionados à informação obtida a partir da análise dos Resumos das Características dos Medicamentos (RCM) dos medicamentos pertencentes aos Grupos Farmacoterapêuticos em questão. (Figura 6)

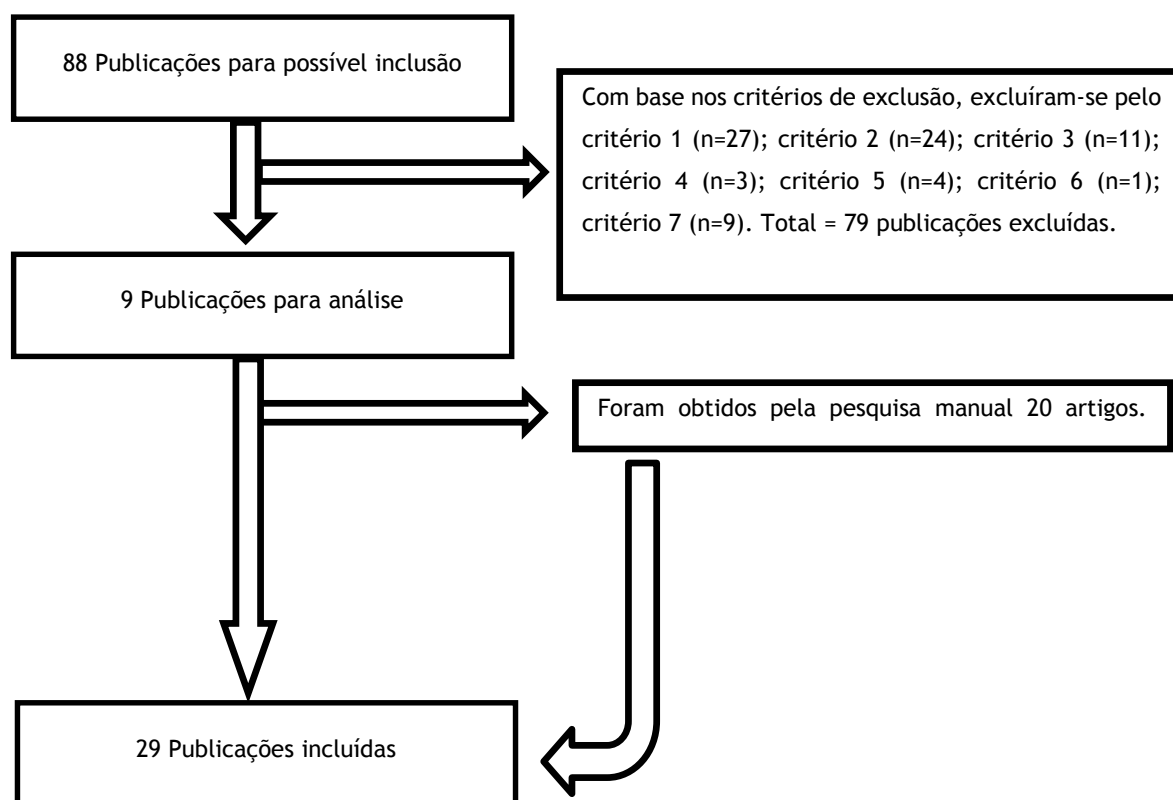


Figura 6 - Fluxograma relativo ao processo de seleção de publicações.

4.1. Medicamentos anti-infecciosos

Foram analisados 137 medicamentos anti-infecciosos disponíveis em Portugal, dos quais os agentes com potencial de prolongar o intervalo QT se encontram listados na seguinte tabela (Tabela 4):

Tabela 4 - Medicamentos anti-infecciosos com o potencial de prolongar o intervalo QT.

Medicamentos anti-infecciosos com o potencial de prolongar o intervalo QT		
Antibacterianos	Macrólidos	Azitromicina [52]
		Claritromicina [53]
		Eritromicina [54]
		Roxitromicina [55]
		Telitromicina [56]
	Sulfonamidas e suas associações	Sulfametoxazol + Trimetoprima [57]
	Quinolonas	Ciprofloxacina [58]
		Levofloxacina [59]
		Moxifloxacina [60]
		Norfloxacina [61]
		Ofloxacina [62]
		Prulifloxacina [63]
Antifúngicos	Azóis	Cetoconazol [64]
		Fluconazol [65]
		Itraconazol [66]
		Posaconazol [67]
		Voriconazol [68]
Antivíricos	Inibidores da protease	Atazanavir [69]
		Boceprevir [70]
		Darunavir [71]
		Ritonavir [72]
		Saquinavir [73]
		Telaprevir [74]
		Tipranavir [75]
	Análogos dos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa	Rilpivirina [76]
		Efavirenz [77]
	Outros antivíricos	Maraviroc [78]
Antiparasitários	Antimaláricos	Cloroquina [79]
		Halofantrina [80]
		Quinina [81]

O prolongamento do intervalo QT e o risco de TdP têm sido associados a muitos fármacos anti-infecciosos. Os antibacterianos macrólidos e fluoroquinolonas e os antifúngicos azóis representam as classes de anti-infecciosos mais implicadas nestas desordens. [82]

Os macrólidos em geral estão associados a um potencial elevado para prolongar o intervalo QT e causar TdP quando comparados com outros anti-infecciosos, tanto de uma perspectiva farmacocinética como farmacodinâmica. [83] No seio da família dos macrólidos existe variabilidade no que respeita tanto ao seu potencial para inibir tanto a corrente de retificação tardia do potássio, especialmente o seu componente rápido (I_{kr}) como as enzimas de metabolização do citocromo P450 CYP3A4. [5] Outro fator preponderante que contribui para o prolongamento do intervalo QT por parte dos macrólidos é a coadministração com inibidores CYP3A4 (que resulta num aumento da exposição do fármaco). [5] O cetoconazol e a telitromicina, quando administrados isoladamente, provocam um aumento médio no intervalo QT de 6.4 msec e 3.3 msec respetivamente. Não obstante, quando administrados concomitantemente, a exposição à telitromicina aumenta, resultando num aumento médio de 10,49 msec. [5] Num outro estudo, levado a cabo por Ray *et al.* em mais do que 1,2 milhões de pacientes, verificou-se que o uso de eritromicina isoladamente aumenta o risco de morte súbita cardíaca para o dobro, no entanto o seu uso concomitante com um inibidor das enzimas CYP3A4, quintuplica o risco de morte súbita. [84]

Estudos *in vitro* e *in vivo* revelaram que a eritromicina prolonga a repolarização cardíaca, principalmente através do bloqueio dos canais I_{kr} . O prolongamento do intervalo QT pela eritromicina depende de vários fatores, incluindo a dose (efeito dose dependente) e a via de administração. Maiores concentrações de eritromicina no soro foram obtidas depois de uma administração intravenosa, quando comparadas com as concentrações obtidas depois de uma administração oral. [85] A eritromicina apresenta um elevado potencial para interações farmacológicas, nomeadamente através da inibição do CYP3A4, o que aumenta ainda mais o risco de prolongamento do intervalo QT e TdP. [86]

Por sua vez, a claritromicina tem um efeito menos pronunciado no intervalo QT que a eritromicina em pacientes sem fatores de risco para TdP. [86]

A azitromicina distingue-se dos outros macrólidos, apesar de estarem descritos casos de toxicidade cardíaca [87]. Esta inibe minimamente o CYP3A4, o que resulta numa menor interação com substratos do mesmo. Então, a azitromicina parece ser o derivado de macrólidos mais seguro no que respeita a toxicidade cardíaca. [5]

De uma maneira global, num *ranking* decrescente quanto à potência de prolongar o intervalo QT, podemos colocar os macrólidos da seguinte forma: eritromicina > claritromicina > roxitromicina > azitromicina. [36, 86]

A telitromicina é um membro de uma nova classe de derivados semissintéticos dos macrólidos, denominada de quetólidos. Embora pouco se saiba sobre o assunto no que respeita aos seus

efeitos no prolongamento do intervalo QT e segurança, o composto é um inibidor do CYP3A4. Devido a isto, uma lista de possíveis interações medicamentosas com a telitromicina, semelhante à relatada para eritromicina, pode ser esperada, nomeadamente risco aumentado para TdP, se administrada concomitantemente com outros fármacos com potencial para prolongar o intervalo QT. [86]

As fluoroquinolonas são uma outra classe de medicamentos anti-infecciosos em que se verifica o prolongamento do intervalo QT. São antibióticos muito utilizados devido ao seu amplo espectro e ao seu perfil de efeitos adversos relativamente seguro. Nestas, o prolongamento do intervalo QT é considerado um efeito de classe, no entanto, tal como acontece nos macrólidos, existe variabilidade dentro da mesma. [5] As fluoroquinolonas têm o potencial de causar prolongamento do intervalo QT, bloqueando os canais I_{kr} de uma forma dose dependente. Tem sido sugerido que os radicais na posição 5 do anel da fluoroquinolona sejam os responsáveis pelo prolongamento do intervalo QT. Outros estudos têm documentado a ausência de uma relação estrutural óbvia associada com o prolongamento do intervalo QT associado às fluoroquinolonas. [88] Ao contrário do que acontece nos macrólidos, a via de administração das fluoroquinolonas não parece influenciar o risco de TdP. [5]

Todas as fluoroquinolonas testadas mostraram bloquear as correntes dos canais de potássio com diferentes potências. De uma maneira global, num *ranking* decrescente quanto à potência de prolongar o intervalo QT, podemos colocar as fluoroquinolonas da seguinte forma: moxifloxacina, gatifloxacina, levofloxacina, ciprofloxacina e ofloxacina. [88] No caso da levofloxacina, ciprofloxacina e ofloxacina a inibição ocorre a concentrações maiores do que aquelas que se verificam na prática clínica. [88]

A ciprofloxacina é um potente inibidor do metabolismo mediado pelas enzimas do citocromo CYP3A- e CYP1A-, no entanto a inibição do CYP1A2 pela ciprofloxacina é relativamente inconsequente uma vez que é pouco comum fármacos que prolongam o intervalo QT serem metabolizados por esta isoforma. [5, 89]

Uma revisão da base de dados da AERS (Adverse Event Reporting System) da FDA revelou que 24% dos episódios de TdP associados às fluoroquinolonas ocorreram num contexto de coadministração com outros medicamentos que prolongam o intervalo QT, doença cardíaca subjacente (62%), insuficiência renal (7%), hipocalémia ou hipomagnesémia (17%) e sexo feminino (67%). [5] Existem outros estudos que confirmam esta natureza multifatorial do TdP associado às fluoroquinolonas.

A moxifloxacina está associada com o maior risco de prolongamento do intervalo QT no seio de todas as quinolonas e então deve ficar reservada para o tratamento de pacientes em que a terapia com outras fluoroquinolonas falhou. [82] Tal como referido anteriormente para a eritromicina, também a via de administração é determinante para o prolongamento do intervalo QT induzido pela moxifloxacina. Num estudo levado a cabo por Owens *et al.*, o

prolongamento médio do intervalo QT após administração intravenosa de moxifloxacina num pequeno número de voluntários saudáveis foi de 12 msec, enquanto que após administração oral, apenas um prolongamento de 6 msec foi registado. [86]

O uso não monitorizado de quinolonas é seguro e o risco de pro-arritmias é baixo. Em pacientes com isquémia cardíaca estável e função ventricular preservada todas as quinolonas podem ser administradas sem registos eletrocardiográficos. Atenção especial deve ser tomada em doentes com síndrome do QT longo congénito ou em doentes com condições predisponentes a prolongamento do intervalo QT. Na presença de insuficiência cardíaca congestiva, bradicardia, hipocalémia ou hipomagnesémia e uso de fármacos que prolongam o intervalo QT independentemente, a ciprofloxacina deve ser a opção com monitorização do ECG durante o início da terapia. De facto, a ciprofloxacina parece ser um dos fármacos mais seguros desta classe, como comprovado pelos poucos casos de TdP notificados e pelos seus valores de concentração inibitório de 50% (IC₅₀) elevados no que respeita à inibição dos canais de potássio I_{Kr}. Os outros membros do grupo também podem ser dados nesta situação mas com monitorização do ECG ou Holter durante toda a terapia. [88]

A FDA avaliou os relatórios pós-marketing de casos de TdP tanto de macrólidos como de fluoroquinolonas na base de dados da AERS, sendo que os macrólidos constituíram a maioria dos casos de TdP notificados. Múltiplos fatores de risco existem frequentemente, incluindo a administração concomitante de fármacos contraindicados ou que prolongam o intervalo QT. [5]

Ainda no âmbito dos antibacterianos, ao cotrimoxazol, associação entre o sulfametoxazol e o trimetoprim, foi igualmente associado ao prolongamento do intervalo QT e TdP em algumas notificações em que a relação causal, contudo, ainda não foi totalmente estabelecida. [81] [90] O RCM desta associação refere-se ao prolongamento do intervalo QT como um efeito indesejável muito raro.

Todos os antifúngicos azóis correntemente no mercado (cetoconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol e voriconazol) têm o potencial de prolongar o intervalo QT e originar TdP. [91] A maioria das notificações é decorrente de interações farmacológicas envolvendo o cetozol e o itraconazol, [5] onde a potenciação do efeito do prolongamento do intervalo QT advém de outros medicamentos que, ao inibirem o citocromo P450, inibem também o metabolismo destes antifúngicos. [86]

Por outro lado, estes antifúngicos são também eles próprios inibidores do CYP450, sendo que o cetoconazol é o inibidor mais potente do CYP3A4 e o fluconazol é o inibidor mais potente do CYP2C9. Por causa disto, um prolongamento do intervalo QT mais pronunciado pode resultar de interações destes antifúngicos com fármacos metabolizados por estes sistemas que tenham potencial para prolongar o intervalo QT. [82, 86]

O voriconazol, assim como o omeprazol, é principalmente metabolizado pelo CYP2C19 e ambos são inibidores competitivos do mesmo. Num estudo com voluntários saudáveis, levado a cabo

por Wood *et al.*, os valores médios de concentração máxima (C_{max}) e da área sob a curva (AUC) de voriconazol aumentaram 15% e 41% respectivamente quando ambos os fármacos foram administrados concomitantemente, mas não foram observados efeitos clinicamente relevantes. É no entanto plausível que, ao inibir a metabolização, o omeprazol contribua, pelo menos em parte, para o desenvolvimento de complicações cardíacas. [92]

Embora em menor extensão, o voriconazol é também metabolizado pelo CYP3A4, de forma que a coadministração deste fármaco com o posaconazol (inibidor do CYP3A4) pode contribuir para uma diminuição da *clearance* do voriconazol, contribuindo também para o desenvolvimento de complicações cardíacas. [91]

Os pacientes em terapia com antifúngicos azóis, devem ser seguidos cuidadosamente, quer para ajustes de dosagem, evitar interações farmacológicas ou para corrigir desequilíbrios eletrolíticos no sentido de minimizar as possibilidades de pró-arritmia. Em pacientes de risco, a monitorização eletrocardiográfica deve ser considerada quando azóis são administrados. [86]

No que respeita aos antivíricos, tem sido demonstrado que os inibidores da protease (lopinavir, ritonavir e saquinavir), de uma forma dose-dependente, bloqueiam os canais de potássio codificados pelo gene hERG, sendo então atribuído a esta classe, o potencial de prolongamento do intervalo QT e TdP. [77, 93, 94]

Alguns inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (efavirenz) e inibidores da protease são substratos do citocromo P450 e inibidores do CYP3A4 e por isso aumentam o risco de prolongamento do intervalo QTc. [77] De todos os agentes anti-retrovirais, apenas os inibidores nucleosídeos da tirosina cinase, parecem ser desprovidos de suscetibilidade metabólica e de prolongarem o intervalo QT. Então, a administração concomitante de fármacos que afetam a atividade do citocromo P450, como antibióticos ou antifúngicos aumenta ainda mais o risco de prolongamento do intervalo QT. [77]

O conhecimento de que os inibidores da protease podem precipitar um prolongamento do intervalo QT, complica a administração de tais medicamentos. Em primeiro lugar, o tratamento do vírus da imunodeficiência humana (VIH) inclui a administração de vários medicamentos anti-retrovirais, o que pode oferecer um risco aditivo de prolongamento do intervalo QT. Em segundo lugar, muitos outros tratamentos que são frequentemente administrados a pacientes com VIH, aumentam a probabilidade de um potencial aditivo para prolongar o intervalo QT. Em terceiro lugar, a inibição das enzimas do citocromo P450 é um efeito comum em agentes não anti-retrovirais frequente administrados a pacientes com VIH. [94]

No entanto, avaliação da causalidade de prolongamento do intervalo QT e *torsades de pointes* associada aos fármacos anti-VIH é complexa. Mesmo na presença de evidência clínica e pré-clínica de um potencial para prolongar o intervalo QT para fármacos anti-VIH, muitos fatores de risco adicionais para a ocorrência de TdP são encontrado frequentemente em pacientes com infecção VIH. [90]

Estes factos não devem, portanto, limitar os profissionais de saúde para o uso de fármacos anti-retrovirais quando indicados clinicamente, mas deve haver uma preocupação na consideração da dosagem apropriada e numa monitorização apertada. [94]

No âmbito dos medicamentos antiparasitários, a quinina é o isómero ótico da quinidina, mas tem claramente um efeito menor na repolarização cardíaca. No entanto, a quinina tem mostrado também prolongar o intervalo QT e induzir mudanças na onda T similarmente ao que se observa com a quinidina. [81]

A halofantrina prolongou o intervalo QT em pacientes com malária, e esse efeito foi particularmente pronunciado quando o fármaco foi instituído após falha da mefloquina, que pode induzir uma interação farmacológica. [81] A halofantrina oferece o maior risco torsadogénico enquanto que a mefloquina aparece como a mais segura dos antimaláricos. [5]

4.2. Medicamentos anti-hipertensores

Quanto aos medicamentos anti-hipertensores, foram analisados 63 princípios ativos atualmente disponíveis em Portugal, dos quais a tabela seguinte lista aqueles com potencial de prolongar o intervalo QT (Tabela 5):

Tabela 5 - Medicamentos anti-hipertensores com o potencial de prolongar o intervalo QT

Medicamentos anti-hipertensores com o potencial de prolongar o intervalo QT	
Diuréticos da ansa	Furosemida[95]
Tiazidas e análogos	Hidroclorotiazida
	Indapamida [96]
Bloqueadores da entrada de cálcio	Lacidipina [97]

O uso de diuréticos induz um estado hipocalémico. Acredita-se que a hipocalémia induzida pelos mesmos seja um mecanismo subjacente de TdP. [98] O princípio fisiológico que conduz a arritmias devido a um estado hipocalémico são um aumento da duração do potencial de ação, um aumento do automatismo e um decréscimo na condutividade cardíaca. Estes efeitos podem induzir um prolongamento do intervalo QT, batimentos ventriculares prematuros, taquicardia ventricular e fibrilhação. [99]

A indapamida, um diurético do tipo das tiazidas, demonstra efeitos diretos em múltiplas correntes iónicas, em particular, bloqueia a componente lenta da corrente de retificação tardia do potássio (I_{ks}), levando a um prolongamento da repolarização cardíaca e predispondo para o desenvolvimento de TdP. [98]. Num estudo levado a cabo por Letsas *et al.* foi demonstrado um caso em que se verifica prolongamento do intervalo QT após administração de indapamida, num paciente sem historial familiar de síndrome do QT longo nem morte súbita e com valores normais de eletrólitos séricos. Neste caso, o bloqueio direto dos canais de potássio pela

indapamida parece ser a explicação mais lógica para o prolongamento do intervalo QT e para os TdP verificados. [98]. Outros estudos notificam casos de TdP e paragem cardíaca envolvendo a indapamida tanto em monoterapia como em combinação com outros fármacos, nomeadamente a glibenclamida, em pacientes com valores normais de eletrólitos séricos. [32]

Há várias evidências disponíveis que sugerem que o uso de diuréticos tiazídicos no tratamento da hipertensão essencial causa uma queda nos níveis de potássio plasmáticos de uma forma dose dependente. Por este facto, torna-se prudente o uso de diuréticos tiazídicos apenas em doses baixas. [99]

O RCM da lacidipina, um bloqueador dos canais de cálcio, recomenda precaução no uso da mesma, bem como com outros antagonistas dos canais de cálcio dihidropiridínicos, em doentes com prolongamento do intervalo QT congénito ou documentado, ou em doentes tratados concomitantemente com fármacos conhecidos por prolongar o intervalo QT, como alguns medicamentos anti-infecciosos anteriormente referidos. [97]

4.3. Medicamentos antineoplásicos

No que diz respeito aos medicamentos antineoplásicos, foi analisado um total de 58 princípios ativos dos fármacos deste Grupo Farmacoterapêutico que se encontram atualmente disponíveis em Portugal, dos quais os que têm potencial de prolongar o intervalo QT encontram-se listados na seguinte tabela (Tabela 6):

Tabela 6 - Medicamentos antineoplásicos com o potencial de prolongar o intervalo QT

Medicamentos antineoplásicos com o potencial de prolongar o intervalo QT		
Citotóxicos	Antimetabolitos	Capecitabina [100]
	Citotóxicos que intercalam no ADN	Doxorrubicina [101]
		Epirubicina [102]
	Inibidores das tirosinacinasas	Bortezomib [103]
		Bosutinib [104]
		Crizotinib [105]
		Dasatinib [106]
		Gefitinib [107]
		Lapatinib [108]
		Nilotinib [109]
		Pazopanib [110]
		Sorafenib [111]
		Sunitinib [112]
		Vandetanib [113]
		Vemurafenib [114]
	Outros citotóxicos	Eribulina [115]
		Trióxido de Arsénio [116]
Hormonas e anti-hormonas	Antiestrogénios	Tamoxifeno [117]

A preocupação principal quanto aos efeitos adversos associados à farmacoterapia do cancro tem sido em minimizar ou controlar a mielossupressão, a êmese, a anemia, a alopecia e outros efeitos adversos consistentes com a terapia citotóxica tradicional. Contudo, as inovações no mapeamento do genoma humano na última década tem permitido mudar o paradigma da farmacoterapia tradicional do cancro para uma terapia mais direccionada. Estes novos fármacos apresentam um perfil de efeitos adversos diferente quando comparados com os fármacos mais antigos. Nomeadamente, estudos pré-clínicos sugerem que o prolongamento do intervalo QT é uma ameaça comum destes novos fármacos. [82]

A inibição direta dos canais de potássio é um mecanismo comum de prolongamento do intervalo QT, no entanto o dano nos cardiomiócitos e interações através das enzimas do CYP450 também desempenham papéis importantes neste aspeto. Uma dose cumulativa, a formulação do fármaco e desequilíbrios eletrolíticos influenciam também a probabilidade e a severidade do prolongamento do intervalo QT induzida pelos fármacos antineoplásicos. [118]

Dos novos tipos de terapias antineoplásicas, os inibidores das tirosinacinasas são de grande importância. O risco de prolongamento do intervalo QT é uma preocupação destes fármacos, nomeadamente do nilotinib, dasatinib e sunitinib. [82] Estudos *in vitro* sugerem que o mecanismo de prolongamento do intervalo QT é a inibição dos canais I_{kr} de uma forma dose-dependente. [82] O dasatinib, o nilotinib e sunitinib também são substratos do CYP3A4 e uma redução de dosagem deve ser considerada se a administração concomitante com um inibidor CYP3A4 é necessária. Está recomendada a monitorização ECG quando um paciente começa com terapia com nilotinib. [82] Num estudo em 86 pacientes com um carcinoma renal metastático tratados tanto com sunitinib ou sorafenib, o prolongamento do intervalo QT afetou 9,5% dos indivíduos avaliados. [119]

Existem notificações e experiências *in vitro* que atribuem também às antraciclinas (doxorubicina e epirubicina) uma magnitude de prolongamento do intervalo QT dose-dependente que se pensa ser reflexo de dano nos cardiomiócitos. [118] Nos últimos anos, têm-se adotado esforços na prática clínica no sentido de minimizar a cardiotoxicidade das antraciclinas, preservando simultaneamente os seus efeitos anticancerígenos através da infusão contínua, doses menores administradas em intervalos mais frequentes e a aplicação de preparações lipossômicas que estão associadas a menos efeitos cardiotóxicos. [118, 120, 121]

O trióxido de arsénio é um composto inorgânico aprovado pela FDA e pela EMA para o tratamento da leucemia promielocítica aguda refratária ou recidivante. [118] [82] O RCM do produto bem como várias publicações e notificações apontam para um prolongamento do intervalo QT e TdP causados pelo trióxido de arsénio, embora o mecanismo que explique essas reações adversas ainda seja desconhecido ou pouco claro. [82] Num ensaio clínico, levado a cabo por Soignet *et al.* o trióxido de arsénio causou um prolongamento de mais de 500 msec em 16 (40%) de 40 pacientes. [122] Antes do início da terapia com trióxido de arsénio é recomendada a avaliação do ECG, níveis de eletrólitos no soro (potássio, magnésio e cálcio) e a concentração de creatinina. Se o valor do intervalo QT for superior a 500 msec durante a terapia, deve ser considerada a descontinuação do trióxido de arsénio e a sua reiniciação apenas deve ser considerada depois de o intervalo QT descer para valores inferiores a 460 msec e de todas as outras anormalidades estarem corrigidas. [82]

Quanto à eribulina, o RCM adverte quanto à necessidade de monitorização eletrocardiográfica se a terapêutica for instituída em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, com bradiarritmias, sob tratamento com medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT e com anomalias eletrolíticas. A hipocalémia e a hipomagnesémia devem ser corrigidas antes de se iniciar a terapêutica e estes eletrólitos devem ser monitorizados constantemente. Adverte ainda quanto à necessidade de evitar este fármaco em pacientes com síndrome congénita do QT longo.

Os antiestrogénios competem com o estrogénio nos locais de ligação dos tecidos-alvo e são usados para o tratamento do cancro da mama. O clomifeno é um antiestrogénio amplamente

utilizado e não está associado a um risco de prolongamento do intervalo QT, ao contrário de um composto estruturalmente relacionado, o tamoxifeno, que por sua vez prolonga o intervalo QT como resultado de uma potente inibição dos canais I_{Kr} . [123, 124] O tamoxifeno é metabolizado pelo citocromo P450, mais especificamente pelo CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4, sendo que alguns fármacos que inibem estas enzimas podem aumentar a concentração de tamoxifeno no soro, aumentando o seu potencial de prolongar o intervalo QT. As pacientes em tratamento com tamoxifeno necessitam de monitorização regular. O ECG deve ser avaliado não apenas antes e depois, mas também durante a terapia. É necessário também vigiar possíveis interações farmacológicas não só entre o tamoxifeno e fármacos que interajam com as enzimas do CYP450, mas também entre o tamoxifeno e fármacos com potencial para induzir prolongamento do intervalo QT. [117]

5. Conclusões

Nos últimos anos, têm sido notificados vários novos casos de fármacos não antiarrítmicos que prolongam o intervalo QT e induzem taquicardia ventricular polimórfica, ou TdP, que pode ser fatal. Este problema tem levado frequentemente à retirada ou restrição do uso de vários medicamentos que já estavam comercializados e à interrupção do processo de desenvolvimento de novos fármacos.

A maior parte dos fármacos que prolongam o intervalo QT, atuam através do bloqueio dos canais de potássio codificados pelo gene hERG, nomeadamente a componente rápida das correntes de retificação tardia destes canais, embora alguns deles demonstrem outros mecanismos fisiopatológicos que explicam este prolongamento. Como referido no decorrer do trabalho, também efeitos tanto farmacocinéticos como farmacodinâmicos dos fármacos podem induzir ou potenciar o efeito dos fármacos no prolongamento do intervalo QT. As interações farmacocinéticas envolvem frequentemente fármacos que são metabolizados pelas enzimas do citocromo P450.

Muitas condições patológicas têm como abordagem terapêutica o uso de vários fármacos que prolongam o intervalo QT e/ou interferem com o metabolismo e além disso muitas outras patologias, além de por si só aumentarem a tendência dos doentes para o prolongamento do intervalo QT, também a sua terapia envolve fármacos com o potencial de prolongar este intervalo.

Tendo isto em conta, os profissionais de saúde, nomeadamente os farmacêuticos desempenham um papel fulcral no controlo e prevenção do prolongamento do intervalo QT induzido por fármacos. Para isso, devem ter o cuidado para não exceder a dose recomendada ou restringi-la em pacientes com doença cardíaca prévia ou outros fatores de risco; evitar a administração concomitante de fármacos que inibem o metabolismo ou eliminação, prolongam o intervalo QT ou produzem hipocalémia, e devem monitorizar regularmente os níveis de eletrólitos séricos, nomeadamente, os do potássio e do magnésio. No caso de o doente desenvolver TdP, o fármaco associado deve ser imediatamente suspenso e os desequilíbrios eletrolíticos corrigidos.

No sentido de facilitar a dispensa de medicamentos e minimizar os erros no processo de controlo do prolongamento do intervalo QT induzido por fármacos, surge a necessidade de criar uma lista e atualizá-la regularmente onde constem os vários fármacos associados ao prolongamento do intervalo QT, lista essa que é uma ferramenta imprescindível para que os farmacêuticos implementem de forma rápida e eficaz as recomendações da Circular Informativa N.º 173/CD/8.1.7. do INFARMED.

O trabalho realizado representa então uma tentativa de elaboração de parte dessa lista, onde constam todos os medicamentos anti-infecciosos (Grupo Farmacoterapêutico 1), anti-hipertensores (Grupo Farmacoterapêutico 3.4.) e antineoplásicos (Grupos Farmacoterapêuticos

16.1. e 16.2.) que se encontram disponíveis em Portugal (medicamentos com AIM), para que possam ser introduzidos no Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento (SGICM) e no SIFARMA e assim se evitem casos de prolongamento do intervalo QT induzidos por fármacos.

6. Referências Bibliográficas

1. Finlayson, K., et al., *Acquired QT interval prolongation and HERG: implications for drug discovery and development*. Eur J Pharmacol, 2004. **500**(1-3): p. 129-42.
2. Crouch, M.A., L. Limon, and A.T. Cassano, *Clinical relevance and management of drug-related QT interval prolongation*. Pharmacotherapy, 2003. **23**(7): p. 881-908.
3. Recanatini, M., et al., *QT prolongation through hERG K(+) channel blockade: current knowledge and strategies for the early prediction during drug development*. Med Res Rev, 2005. **25**(2): p. 133-66.
4. Cavalli, A., et al., *Toward a pharmacophore for drugs inducing the long QT syndrome: insights from a CoMFA study of HERG K(+) channel blockers*. J Med Chem, 2002. **45**(18): p. 3844-53.
5. Owens, R.C., Jr. and T.D. Nolin, *Antimicrobial-associated QT interval prolongation: points of interest*. Clin Infect Dis, 2006. **43**(12): p. 1603-11.
6. Marquez, M.F., *[Long QT syndrome: a brief review of the electrocardiographical diagnosis including Viskin's test]*. Arch Cardiol Mex, 2012. **82**(3): p. 243-7.
7. Shah, R.R., *Drug-induced QT dispersion: does it predict the risk of torsade de pointes?* J Electrocardiol, 2005. **38**(1): p. 10-8.
8. Roden, D.M., *Defective ion channel function in the long QT syndrome: multiple unexpected mechanisms*. J Mol Cell Cardiol, 2001. **33**(2): p. 185-7.
9. Ng, T.M., et al., *Drug-induced QTc-interval prolongation in the intensive care unit: incidence and predictors*. J Pharm Pract, 2010. **23**(1): p. 19-24.
10. Food and H.H.S. Drug Administration, *International Conference on Harmonisation; guidance on E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs; availability*. Notice. Fed Regist, 2005. **70**(202): p. 61134-5.
11. Kallergis, E.M., et al., *Mechanisms, risk factors, and management of acquired long QT syndrome: a comprehensive review*. ScientificWorldJournal, 2012. **2012**: p. 212178.
12. Kannankeril, P., D.M. Roden, and D. Darbar, *Drug-induced long QT syndrome*. Pharmacol Rev, 2010. **62**(4): p. 760-81.
13. Roden, D.M., *Drug-induced prolongation of the QT interval*. N Engl J Med, 2004. **350**(10): p. 1013-22.
14. De Ponti, F., et al., *Safety of non-antiarrhythmic drugs that prolong the QT interval or induce torsade de pointes: an overview*. Drug Saf, 2002. **25**(4): p. 263-86.
15. De Ponti, F., E. Poluzzi, and N. Montanaro, *Organising evidence on QT prolongation and occurrence of Torsades de Pointes with non-antiarrhythmic drugs: a call for consensus*. Eur J Clin Pharmacol, 2001. **57**(3): p. 185-209.
16. Lasser, K.E., et al., *Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications*. JAMA, 2002. **287**(17): p. 2215-20.
17. Gupta, A., et al., *Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes*. Am Heart J, 2007. **153**(6): p. 891-9.
18. Lin, Y.L. and M.F. Kung, *Magnitude of QT prolongation associated with a higher risk of Torsades de Pointes*. Pharmacoevidiol Drug Saf, 2009. **18**(3): p. 235-9.
19. Netzer, R., et al., *Screening lead compounds for QT interval prolongation*. Drug Discov Today, 2001. **6**(2): p. 78-84.
20. Lu, H.R., G.X. Yan, and D.J. Gallacher, *A new biomarker - index of Cardiac Electrophysiological Balance (iCEB) - plays an important role in drug-induced cardiac arrhythmias: beyond QT-prolongation and Torsades de Pointes (TdPs)*. J Pharmacol Toxicol Methods, 2013.
21. Desai, M., et al., *Variability of heart rate correction methods for the QT interval*. Br J Clin Pharmacol, 2003. **55**(6): p. 511-7.
22. Davey, P., *How to correct the QT interval for the effects of heart rate in clinical studies*. J Pharmacol Toxicol Methods, 2002. **48**(1): p. 3-9.
23. Batey, A.J. and C.P. Doe, *A method for QT correction based on beat-to-beat analysis of the QT/RR interval relationship in conscious telemetred beagle dogs*. J Pharmacol Toxicol Methods, 2002. **48**(1): p. 11-9.
24. Hnatkova, K., et al., *Relationship of QT interval variability to heart rate and RR interval variability*. J Electrocardiol, 2013.

25. Chan, A., et al., *Drug-induced QT prolongation and torsades de pointes: evaluation of a QT nomogram*. QJM, 2007. **100**(10): p. 609-15.
26. Patane, S., F. Marte, and G. Di Bella, *QT interval prolongation and torsade de pointes*. Int J Cardiol, 2009. **131**(2): p. e51-3.
27. Mitcheson, J.S., et al., *A structural basis for drug-induced long QT syndrome*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000. **97**(22): p. 12329-33.
28. De Bruin, M.L., et al., *Anti-HERG activity and the risk of drug-induced arrhythmias and sudden death*. Eur Heart J, 2005. **26**(6): p. 590-7.
29. van Noord, C., M. Eijgelsheim, and B.H. Stricker, *Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation*. Br J Clin Pharmacol, 2010. **70**(1): p. 16-23.
30. Isbister, G.K. and C.B. Page, *Drug induced QT prolongation: the measurement and assessment of the QT interval in clinical practice*. Br J Clin Pharmacol, 2013. **76**(1): p. 48-57.
31. Kannankeril, P.J. and D.M. Roden, *Drug-induced long QT and torsade de pointes: recent advances*. Curr Opin Cardiol, 2007. **22**(1): p. 39-43.
32. Letsas, K.P., et al., *Clinical characteristics of patients with drug-induced QT interval prolongation and torsade de pointes: identification of risk factors*. Clin Res Cardiol, 2009. **98**(4): p. 208-12.
33. Darpo, B., et al., *Are women more susceptible than men to drug-induced QT prolongation? Concentration-QTc modeling in a Phase 1 study with oral rac-sotalol*. Br J Clin Pharmacol, 2013.
34. Lande, G., et al., *Dynamic analysis of the QT interval in long QT1 syndrome patients with a normal phenotype*. Eur Heart J, 2001. **22**(5): p. 410-22.
35. Stringer, J., C. Welsh, and A. Tommasello, *Methadone-associated Q-T interval prolongation and torsades de pointes*. Am J Health Syst Pharm, 2009. **66**(9): p. 825-33.
36. Karmakar, S., et al., *Hypokalemia: a potent risk for QTc prolongation in clarithromycin treated rats*. Eur J Pharmacol, 2013. **709**(1-3): p. 80-4.
37. Ehret, G.B., et al., *Drug-induced long QT syndrome in injection drug users receiving methadone: high frequency in hospitalized patients and risk factors*. Arch Intern Med, 2006. **166**(12): p. 1280-7.
38. Allen LaPointe, N.M., et al., *Frequency of high-risk use of QT-prolonging medications*. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2006. **15**(6): p. 361-8.
39. Armahizer, M.J., et al., *Drug-drug interactions contributing to QT prolongation in cardiac intensive care units*. J Crit Care, 2013. **28**(3): p. 243-9.
40. Roden, D.M. and M.E. Anderson, *The pause that refreshes, or does it? Mechanisms in torsades de pointes*. Heart, 2000. **84**(3): p. 235-7.
41. Topilski, I., et al., *The morphology of the QT interval predicts torsade de pointes during acquired bradyarrhythmias*. J Am Coll Cardiol, 2007. **49**(3): p. 320-8.
42. Crotti, L., et al., *Congenital long QT syndrome*. Orphanet J Rare Dis, 2008. **3**: p. 18.
43. Khan, I.A., *Clinical and therapeutic aspects of congenital and acquired long QT syndrome*. Am J Med, 2002. **112**(1): p. 58-66.
44. Hoshino, K., et al., *Studies of magnesium in congenital long QT syndrome*. Pediatr Cardiol, 2002. **23**(1): p. 41-8.
45. Etheridge, S.P., et al., *A new oral therapy for long QT syndrome: long-term oral potassium improves repolarization in patients with HERG mutations*. J Am Coll Cardiol, 2003. **42**(10): p. 1777-82.
46. Khan, I.A. and R.M. Gowda, *Novel therapeutics for treatment of long-QT syndrome and torsade de pointes*. Int J Cardiol, 2004. **95**(1): p. 1-6.
47. National Heart, Lung and Blood Institute. *Explore Long QT Syndrome*. [accedido a: 13/10/2013]; Disponível em: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/qt/#>.
48. Hofman, N., A.A. Wilde, and H.L. Tan, *Diagnostic criteria for congenital long QT syndrome in the era of molecular genetics: do we need a scoring system?* Eur Heart J, 2007. **28**(11): p. 1399.
49. Ansari, J., *Drug interaction and pharmacist*. J Young Pharm, 2010. **2**(3): p. 326-31.
50. Al-Khatib, S.M., et al., *What Clinicians Should Know About the QT Interval*. The Journal of the American Medical Association, 2003. **289**: p. 2120-2127.
51. Ng, T.M., et al., *Pharmacist monitoring of QTc interval-prolonging medications in critically ill medical patients: a pilot study*. Ann Pharmacother, 2008. **42**(4): p. 475-82.

52. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Azitromicina (Zithromax) [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). [acedido a 15 de junho de 2013]; Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9466&tipo_doc=rcm.*
53. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Claritromicina (Klacid) [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED) [acedido a 15 de junho de 2013]; Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4807&tipo_doc=rcm.*
54. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Eritromicina (E.S.E. 500) [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). [acedido a 15 de junho de 2013]; Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=3096&tipo_doc=rcm.*
55. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Roxitromicina (Inferoxin) [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=10396&tipo_doc=rcm.*
56. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Telitromicina (Ketek) [Internet] European Medicines Agency.; Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000354/WC500041895.pdf.*
57. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Trimetoprim+Sulfametoxazol (Cotrimoxazol ratiopharm) [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). [acedido a 15 de junho de 2013]; Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9906&tipo_doc=rcm.*
58. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Ciprofloxacina (Ciproxina) [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). [acedido a 15 de junho de 2013]; Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1834&tipo_doc=rcm.*
59. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Levofloxacina (Tavanic) [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). [acedido a 15 de junho de 2013]; Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8298&tipo_doc=rcm.*
60. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Moxifloxacina (Avelox) [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). [acedido a 15 de junho de 2013]; Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=19258&tipo_doc=rcm.*
61. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Norfloxacina (Uroflox) [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). [acedido a 15 de junho de 2013]; Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8923&tipo_doc=rcm.*
62. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Ofloxacina (Bioquil) [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). [acedido a 15 de junho de 2013]; Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=31568&tipo_doc=rcm.*

63. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Prulifloxacin (Oliflox)* [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). [accedido a 15 de junho de 2013]; Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=39260&tipo_doc=rcm.
64. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Cetoconazol (Nizale)* [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6150&tipo_doc=rcm.
65. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Fluconazol (Diflucan)* [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2578&tipo_doc=rcm.
66. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Itraconazol (Sporanox)* [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8063&tipo_doc=rcm.
67. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Posaconazol (Noxafil)* [Internet]. European Medicines Agency.; Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000610/WC500037784.pdf.
68. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Voriconazol (VFEND)* [Internet]. European Medicines Agency.; Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000387/WC500049756.pdf.
69. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Atazanivir (Reyataz)* [Internet]. European Medicines Agency.; Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000494/WC500056380.pdf.
70. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Boceprevir (Victrelis)* [Internet]. European Medicines Agency.; Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf.
71. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Darunavir (Prezista)* [Internet]. European Medicines Agency.; Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000707/WC500041756.pdf.
72. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Ritonavir (Norvir)* [Internet]. European Medicines Agency.; Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000127/WC500028728.pdf.
73. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Saquinavir (Invirase)* [Internet]. European Medicines Agency.; Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000113/WC500035084.pdf.
74. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Telaprevir (Incivo)* [Internet]. European Medicines Agency.; Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf.
75. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Tipranavir (Aptivus)* [Internet]. European Medicines Agency. . [accedido a 15 de junho de 2013]; Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000631/WC500025936.pdf.

76. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Rilvipirine (Edurant) [Internet]. European Medicines Agency. [acedido a 15 de junho de 2013]; Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002264/WC500118874.pdf.*
77. Reinsch, N., et al., *Prevalence and risk factors of prolonged QTc interval in HIV-infected patients: results of the HIV-HEART study*. HIV Clin Trials, 2009. 10(4): p. 261-8.
78. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Maraviroc (Celsentri) [Internet]. European Medicines Agency. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000811/WC500022190.pdf.*
79. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Cloroquina (Resochina) [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). [acedido a 15 de junho de 2013]; Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7472&tipo_doc=rcm.*
80. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Halofantrina (Halfan) [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). [acedido a 15 de junho de 2013]; Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4125&tipo_doc=rcm.*
81. Darpo, B., *Spectrum of drugs prolonging QT interval and the incidence of torsades de pointes*. Eur Heart J Supplements, 2001. 3: p. K70-K80.
82. Li, E.C., et al., *Drug-induced QT-interval prolongation: considerations for clinicians*. Pharmacotherapy, 2010. 30(7): p. 684-701.
83. Owens, R.C., Jr., *QT prolongation with antimicrobial agents: understanding the significance*. Drugs, 2004. 64(10): p. 1091-124.
84. Ray, W.A., et al., *Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes*. N Engl J Med, 2004. 351(11): p. 1089-96.
85. Katapadi, K., et al., *A review of erythromycin-induced malignant tachyarrhythmia--torsade de pointes. A case report*. Angiology, 1997. 48(9): p. 821-6.
86. Owens, R.C., Jr., *Risk assessment for antimicrobial agent-induced QTc interval prolongation and torsades de pointes*. Pharmacotherapy, 2001. 21(3): p. 301-19.
87. Samarendra, P., et al., *QT prolongation associated with azithromycin/amiodarone combination*. Pacing Clin Electrophysiol, 2001. 24(10): p. 1572-4.
88. Katritsis, D. and A.J. Camm, *Quinolones: cardioprotective or cardiotoxic*. Pacing Clin Electrophysiol, 2003. 26(12): p. 2317-20.
89. Letsas, K.P., et al., *Drug-induced QT interval prolongation after ciprofloxacin administration in a patient receiving olanzapine*. Int J Cardiol, 2006. 109(2): p. 273-4.
90. Poluzzi, E., et al., *Antimicrobials and the risk of torsades de pointes: the contribution from data mining of the US FDA Adverse Event Reporting System*. Drug Saf, 2010. 33(4): p. 303-14.
91. Eiden, C., et al., *Inherited long QT syndrome revealed by antifungals drug-drug interaction*. J Clin Pharm Ther, 2007. 32(3): p. 321-4.
92. Wood, N., et al., *Effect of omeprazole on the steady-state pharmacokinetics of voriconazole*. Br J Clin Pharmacol, 2003. 56 Suppl 1: p. 56-61.
93. Sani, M.U. and B.N. Okeahialam, *QTc interval prolongation in patients with HIV and AIDS*. J Natl Med Assoc, 2005. 97(12): p. 1657-61.
94. Anson, B.D., et al., *Blockade of HERG channels by HIV protease inhibitors*. Lancet, 2005. 365(9460): p. 682-6.
95. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Fusosemida (Lasix) [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). [acedido a 15 de junho de 2013]; Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4905&tipo_doc=rcm.*
96. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Indapamida (Fludex) [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). [acedido a 15 de junho de 2013]; Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=3533&tipo_doc=rcm.*

97. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Lacidipina (Lacipil)* [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). [acedido a 15 de junho de 2013]; Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=29952&tipo_doc=r_cm.
98. Letsas, K.P., et al., *QT interval prolongation and torsade de pointes associated with indapamide*. Int J Cardiol, 2006. 112(3): p. 373-4.
99. Digby, G., et al., *Multifactorial QT interval prolongation*. Cardiol J, 2010. 17(2): p. 184-8.
100. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Capecitabina (Capecitabina Teva)* [Internet]. European Medicines Agency. . [acedido a 15 de junho de 2013]; Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002362/WC500127288.pdf.
101. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Doxorubicina (Doxorrubicina Actavis)* [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). [acedido a 15 de junho de 2013]; Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=53381&tipo_doc=r_cm.
102. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Epirubicina (Epi-cell)* [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). [acedido a 15 de junho de 2013]; Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=34148&tipo_doc=r_cm.
103. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Bortezomib (Velcade)* [Internet]. European Medicines Agency. [acedido a 15 de junho de 2013]; Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000539/WC500048471.pdf.
104. *Resumo das Características do medicamento (RCM). Bosutinib (Bosulif)* [Internet]. European Medicines Agency. [acedido a 15 de junho de 2003]; Disponível em: Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002373/WC500141721.pdf.
105. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Crizotinib (Xalkori)* [Internet]. European Medicines Agency. [acedido a 15 de junho de 2013]; Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002489/WC500134759.pdf.
106. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Dasatinib (Sprycel)* [Internet]. European Medicines Agency. [acedido a 15 de junho de 2013]; Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000709/WC500056998.pdf.
107. *Resumo das Características do Medicamento (RCM) Gefitinib (Iressa)* [Internet]. European Medicines Agency. [acedido a 15 de junho de 2013]; Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001016/WC500036358.pdf.
108. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Lapatinib (Tyverb)* [Internet]. European Medicines Agency. [acedido a 15 de junho de 2013]; Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000795/WC500044957.pdf.
109. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Nilotinib (Tasigna)* [Internet]. European Medicines Agency. [acedido a 15 de junho de 2013]; Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000798/WC500034394.pdf.
110. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Pazopanib (Votrient)* [Internet]. European Medicines Agency. [acedido a 15 de junho de 2013]; Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001141/WC500094272.pdf.

111. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Sorafenib (Nexavar)* [Internet]. European Medicines Agency. [acedido a 15 de junho de 2013]; Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf.
112. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Sunitinib(Sutent)* [Internet]. European Medicines Agency. [acedido a 15 de junho de 2013]; Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000687/WC500057737.pdf.
113. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Vandetanib (Caprelsa)* [Internet]. European Medicines Agency. [acedido a 15 de junho de 2013]; Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002315/WC500123555.pdf.
114. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Vemurafenib (Zelboraf)* [Internet]. European Medicines Agency. [acedido a 15 de junho de 2013]; Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002409/WC500124317.pdf.
115. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Eribulina (Halaven)* [Internet]. European Medicines Agency. [acedido a 15 de junho de 2013]; Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002084/WC500105112.pdf.
116. *Resumo das Características do Medicamento (RCM). Trióxido de Arsénio (Trisenox)* [Internet]. European Medicines Agency. [acedido a 15 de junho de 2013]; Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000388/WC500042844.pdf.
117. Slovacek, L., et al., *Tamoxifen-induced QT interval prolongation*. J Clin Pharm Ther, 2008. **33**(4): p. 453-5.
118. Becker, T. and J. Yeung, *Drug-induced QT interval prolongation in cancer patients*. Oncology Review, 2010. **4**: p. 223-232.
119. Schmidinger, M., et al., *Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2008. **26**(32): p. 5204-12.
120. Fantoni, M., C. Autore, and C. Del Borgo, *Drugs and cardiotoxicity in HIV and AIDS*. Ann N Y Acad Sci, 2001. **946**: p. 179-99.
121. Pai, V.B. and M.C. Nahata, *Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention*. Drug Saf, 2000. **22**(4): p. 263-302.
122. Soignet, S.L., et al., *United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia*. J Clin Oncol, 2001. **19**(18): p. 3852-60.
123. Liu, X.K., et al., *The antiestrogen tamoxifen blocks the delayed rectifier potassium current, I_{Kr}, in rabbit ventricular myocytes*. J Pharmacol Exp Ther, 1998. **287**(3): p. 877-83.
124. Yuill, K.H., et al., *Potent inhibition of human cardiac potassium (HERG) channels by the anti-estrogen agent clomiphene-without QT interval prolongation*. Biochem Biophys Res Commun, 2004. **318**(2): p. 556-61.

Capítulo II- Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária - Farmácia Sant'Ana

1. Introdução

“A farmácia comunitária, dada a sua acessibilidade à população, é uma das portas de entrada no Sistema de Saúde. É um espaço que se caracteriza pela prestação de cuidados de saúde de elevada diferenciação técnico-científica, que tenta servir a comunidade sempre com a maior qualidade. Na farmácia comunitária realizam-se atividades dirigidas para o medicamento e atividades dirigidas para o doente.” [1]

Assumindo o papel de especialista do medicamento, o farmacêutico torna-se a pessoa ideal para integrar doentes e medicamentos. Uma vez que o conceito de Farmácia Comunitária tem evoluído gradualmente para que, além da simples dispensa de medicamentos, se efetue o aconselhamento do seu uso racional e uma monitorização terapêutica apertada, se sensibilize as pessoas para a adoção de um estilo de vida saudável, se despiste sinais precoces de doença, o farmacêutico provido da sua Atenção Farmacêutica, torna-se cada vez mais um elemento chave destas organizações.

A forma discreta como o farmacêutico desempenha a sua tarefa, mascara a eficácia e o profissionalismo da sua intervenção. Além da formação universitária, a prática quotidiana que lhe permite lidar com várias situações diariamente e a sua preocupação em assistir a formações frequentemente, permite ao farmacêutico adquirir conhecimentos necessários para responder com excelência aos mais variados problemas de saúde da comunidade. Por este motivo é importante que os farmacêuticos, como parte integrante de uma equipa de Farmácia Comunitária, assumam a responsabilidade sobre a terapêutica disponibilizada aos cidadãos, pois só assim verão a sua tarefa verdadeiramente reconhecida no seio do SNS (Serviço Nacional de Saúde).

O presente relatório pretende descrever alguns dos conhecimentos que adquiri e atividades que desenvolvi no decorrer do meu estágio em Farmácia Comunitária, decorreu de 4 de fevereiro a 24 de junho de 2013, na Farmácia Sant'Ana, na Covilhã, perfazendo um total de 800 horas.

Este estágio, realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, permitiu-me um primeiro contato com a realidade prática da minha futura profissão e deu-me alento para lutar pelos direitos da mesma, prestando o meu contributo para o bom funcionamento do SNS.

2. Organização da Farmácia

2.1. Localização da Farmácia Sant'Ana

A farmácia Sant'Ana situa-se no Centro Comercial Covilhã Shopping, na Alameda Pero da Covilhã, freguesia da Boidobra - Covilhã e distrito de Castelo Branco.

É uma localização privilegiada não apenas devido ao Centro Comercial em si mas também à sua proximidade ao Hospital Pêro da Covilhã e à freguesia da Boidobra.

Estes três tópicos fazem com que cheguem à farmácia diferentes utentes com diferentes problemas e patologias. Por um lado, o fato de se situar junto à freguesia da Boidobra permitiu um acesso fácil aos medicamentos e cuidados de saúde aos habitantes dessa freguesia, nomeadamente à população idosa. A sua proximidade ao Hospital Pero da Covilhã tornou mais cómoda e rápida a tarefa de aviar as receitas aos utentes do hospital e a sua localização no centro comercial torna-a uma farmácia segura, disponível e de fácil acesso.

2.2. Horário de funcionamento

A Farmácia Sant'Ana encontra-se aberta ao público todos os dias, incluindo fins-de-semana e feriados das 9h até às 22h sem interrupções. Na cidade da Covilhã existem oito farmácias, sendo que o dia de serviço é rotativo, ou seja, cada farmácia está de serviço a cada oito dias. Nos dias de serviço, a Farmácia Sant'Ana encontra-se aberta ao público toda a noite, encontrando-se a porta aberta até às 24h, e a partir dessa hora, a porta fecha e os atendimentos são realizados depois de o utente tocar à campainha.

Em local sempre visível, na porta da Farmácia Sant'Ana que dá para o exterior, encontra-se afixado o horário de atendimento da farmácia, juntamente com o mapa das farmácias de serviço no mês corrente.

2.3. Espaço físico da farmácia

2.3.1. Espaço exterior

O aspeto exterior da Farmácia Sant'Ana transmite facilmente aos potenciais utentes um ambiente calmo e profissional.

A sua fachada é envidraçada, com duas portas, uma com acesso ao centro comercial e outra com acesso direto ao exterior, instaladas ao nível da rua, garantindo acessibilidade à farmácia a todos os potenciais utentes.

Na fachada envidraçada são elaboradas e atualizadas periodicamente as montras profissionais onde consta todo o tipo de informação relevante a ser transmitida aos utentes de acordo com vários fatores, nomeadamente a época do ano ou a chegada de novos produtos.

São objetos identificativos exteriores da Farmácia Sant'Ana a cruz verde luminosa (acesa quando a farmácia se encontra aberta ao público), a identificação da direção técnica e a placa exterior com a identificação da farmácia.

Numa das portas da Farmácia Sant'Ana encontram-se, como já foi referido anteriormente, o horário de serviço da farmácia, a campainha, um mapa com informação quanto às farmácias de serviço, a faixa identificativa da adesão ao grupo das Farmácias Portuguesas, e embora, por opção, não seja utilizado, um postigo de atendimento noturno.

2.3.2. Espaço Interior

Tal como consta no Artigo 1º do Anexo I da Deliberação nº 2473/2007, as farmácias devem ter uma área útil total mínima de 95 m², na qual devem dispor, obrigatória e separadamente de uma sala de atendimento ao público com, pelo menos 50 m², um armazém com pelo menos 25 m², um laboratório com pelo menos 8 m², instalações sanitárias com pelo menos 5 m² e um gabinete de atendimento personalizado para a prestação de serviços farmacêuticos com pelo menos 7 m². [2]

A Farmácia Sant'Ana, além destes espaços obrigatórios, possui ainda mais dois gabinetes, sendo um deles o de direção técnica e o outro uma zona de recolhimento, e um vestiário. Estas áreas da farmácia encontram-se dispostas em dois pisos, sendo que no piso inferior encontram-se:

- Sala de atendimento ao público;
- Gabinete de atendimento personalizado;
- Um armazém principal que também é a área de receção das encomendas;
- O laboratório;

Por outro lado, no piso superior encontram-se:

- Um segundo armazém;
- Instalações sanitárias;
- O gabinete da direção técnica;
- Um outro gabinete;
- Os vestiários.

Área de atendimento ao público

Esta é uma área bem iluminada e ventilada [1] com controlo constante das variáveis temperatura e humidade, sendo o seu ambiente profissional e calmo com condições propícias para uma comunicação ótima entre profissional de saúde e utente.

Na Farmácia Sant’Ana, o atendimento ao Público é controlado por senhas de vez para evitar alguns conflitos que possam surgir tanto entre utentes como entre utentes e funcionários da farmácia. Este sistema é constituído por um dispositivo que fornece a senha ao utente, depois de este carregar num botão identificado com “Atendimento Geral”. Este dispositivo encontra-se a área de atendimento ao público, acompanhado por um visor que informa o utente se é a sua vez de ser atendido e para que balcão se deve dirigir. O sistema das senhas de vez encontra-se devidamente identificado e há avisos visíveis na área de atendimento ao público.

É uma área composta por 3 computadores, bem como o restante material informático necessário para o atendimento e, portanto, 3 postos de trabalho individuais que permitem uma acessibilidade, comodidade e privacidade dos utentes e dos profissionais.

Em volta dos postos de atendimento encontram-se vários produtos farmacêuticos devidamente acondicionados e armazenados de forma a permitirem uma rápida e eficaz dispensa. Encontram-se expostos nesta área produtos de higiene bucal, produtos naturais e homeopáticos, material de penso, pomadas, loções, produtos para preparação de exames (colonoscopia), preservativos, testes de gravidez, produtos veterinários, dispositivos médicos, suplementos alimentares, produtos de alimentação especial, entre outros.

A disposição de alguns destes produtos é mudada periodicamente tendo em conta a sazonalidade das afeções que aparecem mais frequentemente na farmácia. Esta mudança na disposição permite, por um lado que o profissional de saúde dispense menos tempo na deslocação, dedicando-o ao atendimento e informação propriamente dita e, por outro lado, possibilita ao utente uma observação mais fácil do arsenal terapêutico que tem ao seu dispor.

Nesta área da Farmácia Sant’Ana existe ainda uma balança eletrónica disponível para a medição do peso, altura, IMC (Índice de Massa Corporal) e pressão arterial. Os utentes da Farmácia Sant’Ana podem usufruir desta balança sem a necessidade de retirar a senha de vez, a não ser que necessitem de alguma ajuda no processo ou informação acerca dos resultados lidos pela mesma.

O contentor da VALORMED encontra-se igualmente nesta área, sendo que, o utente pode entregar a um funcionário da farmácia as embalagens de medicamentos vazios ou fora do prazo de validade que por sua vez se encarregará de os colocar no contentor. O contentor é posteriormente recolhido com vista à reciclagem e correto tratamento das substâncias medicamentosas.

O pessoal que desempenha funções de atendimento ao público na Farmácia Sant'Ana encontra-se devidamente identificado, mediante o uso de uma cartão contendo o nome e título profissional. [3]

Área de receção de encomendas

Esta é mais uma área interna da Farmácia Sant'Ana que se encontra devidamente iluminada, ventilada e segura, possibilitando não só um correto armazenamento dos produtos farmacêuticos como também um bom ambiente de trabalho para os profissionais de saúde.

Dispõe de um armário principal com gavetas deslizantes onde estão armazenados, por ordem alfabética de princípio ativo, por dosagem e por número de comprimidos por caixa, todos os comprimidos e cápsulas de medicamentos sujeitos a receita médica. Estes produtos ocupam a quase totalidade do armário principal, que contem ainda contraceptivos orais, uma zona reservada a psicotrópicos/estupefacientes, ampolas, granulados para soluções orais, produtos injetáveis, oftálmicos, sistemas transdérmicos, gotas orais e produtos e dispositivos destinados a utentes asmáticos.

Além do armário principal, este posto de trabalho dispõe ainda de um frigorífico, onde se armazenam os produtos do frio, um computador equipado com um dispositivo de leitura ótica; uma impressora de etiquetas; um telefone/fax onde se geram, rececionam e validam as encomendas e também onde se regularizam devoluções e notas de crédito; uma fotocopiadora e o servidor do sistema informático.

O telefone encontra-se também disponível durante todo o horário de trabalho para possíveis contactos com armazenistas, delegados e também para utentes.

Nesta área existe uma prateleira onde se colocam produtos encomendados pelos utentes e que se encontram reservados para o mesmo, bem como a respetiva identificação do utente para o qual o produto está reservado. É nessa mesma prateleira que se encontram devidamente arquivadas, receitas que ficaram em aberto, e versos de receita, provenientes de situações em que o utente deixa encomendado e pago determinado produto e apenas aguarda que este chegue.

Área de armazenamento

No piso superior da Farmácia Sant'Ana existe uma área de armazenamento secundária para os produtos excedentes que não têm lugar no armário principal ou no respetivo local onde estão expostos na área de atendimento ao público. Aqui, por uma questão de organização interna do espaço e de rotação de produtos, estes encontram-se dispostos por ordem alfabética de nome comercial e por prazos de validade.

Laboratório

No laboratório existe um lavatório, um exaustor, a banca e vários armários onde estão armazenadas algumas matérias-primas necessárias à preparação de manipulados, material de embalagem e rotulagem, material necessário à manipulação de medicamentos em laboratório, bem como água destilada para reconstituição de antibióticos.

O material de laboratório consiste numa balança de precisão sensível ao miligrama, almofarizes de vidro e porcelana, diferentes espátulas, uma pedra de preparação de pomadas e cremes e o restante material definido por Lei necessário à preparação de manipulados que é enumerado mais à frente.

A água destilada encontra-se mais acessível ao operador do que o restante material uma vez que a reconstituição de antibióticos é uma prática diária na Farmácia Sant'Ana, enquanto que a manipulação se faz mais raramente.

No laboratório há também um armário onde se encontram arquivadas normas e procedimentos de preparação de manipulados, bem como documentações científicas relacionadas com os mesmos.

Instalações sanitárias

Usadas maioritariamente pelo pessoal da farmácia mas também está disponível para os utentes nomeadamente para a recolha de urina para a realização de testes de gravidez.

Gabinete de atendimento personalizado

Tal como aconselhado no manual das Boas Práticas de Farmácia Comunitária, anexa ao local de atendimento ao público, existe uma sala de consulta que permite um diálogo privado e confidencial com o utente, bem como a prestação de outros serviços farmacêuticos como são o caso das medições da pressão arterial, glicémia, colesterol total, triglicéridos, administração de injetáveis por pessoal qualificado, entre outros.

Nesta sala também se realizam consultas de nutrição e de enfermagem com, respetivamente, uma nutricionista e uma enfermeira.

Vestiários

Este é o local em que os funcionários da Farmácia Sant'Ana deixam a bata e se preparam para o dia de trabalho.

Gabinetes

A Farmácia Sant'Ana é composta por dois gabinetes, ambos no piso superior em que um deles é o espaço reservado à direção técnica onde a diretora técnica realiza as encomendas diárias

e executa a gestão e administração da farmácia. É também neste espaço que são recebidos tanto o contabilista como, mediante marcação prévia, os delegados de informação médica.

O outro gabinete encontra-se disponível para a conferência de receituário, reuniões e, porventura, algumas formações de interesse para o pessoal da farmácia.

2.4. Equipamentos gerais e específicos da farmácia

O Diretor Técnico deve garantir que a farmácia possui todo o equipamento necessário à sua atividade, que está em bom estado de funcionamento e cumpre com o desempenho requerido, que tem aprovado e é seguido um plano de manutenção e, quando aplicável, um plano de calibração e de controlo entre calibrações que demonstre o funcionamento adequado através da evidência do cumprimento dos critérios de aceitação definidos. [1]

Os equipamentos gerais da farmácia são aqueles que, não sendo essenciais para a prática farmacêutica, são necessários no decorrer da atividade farmacêutica. Temos como exemplo, o ar condicionado, balcões, computadores, cadeiras, entre outros.

Os equipamentos específicos são relativos às atividades específicas da farmácia, sendo eles: balanças, material de vidro, outro equipamento de laboratório, farmacopeias, formulários e documentação oficial de acordo com a legislação vigente, equipamentos que permitem a monitorização da temperatura e humidade na farmácia, e frigoríficos. Todos estes equipamentos devem ser alvo de manutenção de validação periódica. [1]

2.5. Recursos humanos e suas funções

Como constante no Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, as farmácias dispõem de, pelo menos, um Diretor Técnico e outro farmacêutico, sendo que os farmacêuticos devem, tendencialmente, constituir a maioria dos trabalhadores da farmácia. Podendo ser coadjuvados por outros colaboradores devidamente habilitados. [3]

A Farmácia Sant'Ana é constituída por uma equipa extremamente profissional e organizada, que assegura a máxima qualidade dos serviços que presta. É uma equipa que se mantém informada a nível científico, ético e legal e está sujeita a formação contínua com vista a uma atualização profissional e um reforço constante de competências.

Como já referido anteriormente, tanto os farmacêuticos como os técnicos se encontram devidamente identificados com cartões onde consta o nome e o título profissional.

A responsabilidade da equipa centra-se na saúde e bem-estar dos seus utentes e do cidadão em geral, promovendo o direito a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança. Enquanto profissionais que integram o sistema de saúde, os farmacêuticos assumem a responsabilidade de um aconselhamento correto sobre o uso racional dos medicamentos e a monitorização dos utentes, respeitando e aderindo sempre aos princípios enunciados no seu código de ética. [1]

A equipa da Farmácia Sant'Ana é constituída por quatro farmacêuticos:

- Dra. Paula Bártolo - Diretora Técnica e proprietária;
- Dra. Alexandra Abreu - Farmacêutica Adjunta;
- Dra. Ana Palmeira - Farmacêutica;
- Dr. João Silva - Farmacêutico;

Tal como descrito do Artigo 24.º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, os farmacêuticos podem ser coadjuvados por técnicos de farmácia ou por outro pessoal devidamente habilitado. São neste sentido também colaboradores da Farmácia Sant'Ana um técnico de farmácia e duas técnicas auxiliares de farmácia, sendo respetivamente:

- Tiago Matas
- Rute Valentim
- Ana Cláudia Justino

A Farmácia Sant'Ana é constituída ainda por recursos humanos que não se encontram dedicados ao atendimento ao utente: o contabilista (Sr. Abrantes) e uma funcionária da limpeza (D. Marilza). Como colaboradora externa, participando em atividades de enfermagem como administração de injetáveis e tratamento de feridas, a Farmácia Sant'Ana dispõe de uma enfermeira (Enfermeira Maria José).

São funções desta equipa na Farmácia Sant'Ana, não só o atendimento e o aconselhamento dos utentes, mas também a medição de parâmetros químico-biológicos, o contato com outros profissionais de saúde, o controlo e gestão de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes e de todo o circuito a eles inerente, a garantia e implementação de um sistema de qualidade e a organização e verificação do receituário.

2.5.1. Funções do Diretor Técnico

A Direção Técnica da Farmácia Sant'Ana é assumida em total exclusividade pela Dra. Paula Bártolo. Apesar de o diretor técnico poder ser auxiliado por outro farmacêutico e/ou pessoal técnico devidamente habilitado, de acordo com o Artigo 21.º do Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto, o diretor técnico de uma farmácia assume a responsabilidade pelos atos farmacêuticos nela praticados, sendo também da sua competência: [3]

- Garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos;
- Promover o uso racional do medicamento;
- Assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica só são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados;
- Garantir que os medicamentos e demais produtos são fornecidos em bom estado de conservação;

- Garantir que a farmácia se encontra em condições de adequada higiene e segurança;
- Assegurar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos;
- Zelar para que o pessoal que trabalha na farmácia mantenha o asseio e a higiene;
- Verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica;
- Garantir que os princípios e deveres previstos na legislação reguladora da atividade farmacêutica são cumpridos

2.6. Equipamento informático

Um bom funcionamento do sistema informático é, hoje em dia, fundamental para o bom funcionamento de uma farmácia.

A Farmácia Sant'Ana utiliza o mais recente *software* das farmácias: o SIFARMA 2000. Este auxilia no acompanhamento Farmacoterapêutico aos utentes e no acompanhamento do circuito dos produtos que entram e saem da farmácia, através de várias funcionalidades como:

- Criação da ficha do utente onde é possível a consulta de um registo onde constam dados que permitem o acompanhamento Farmacoterapêutico;
- Dispensa de produtos sem receita, com receita médica, respetivos organismos e percentagens de comparticipação, suspensas e a crédito;
- Informação atualizada que pode ser rápida e facilmente consultada pelo farmacêutico no ato da dispensa. Dessa informação constam esclarecimentos acerca de posologias, contra indicações, precauções, interações medicamentosas e respetiva explicação científica cerca da maioria dos produtos existentes na farmácia. Esta é uma informação que, apesar de não ser vinculativa, e de não dispensar dos conhecimentos científicos prévios, é uma ferramenta de suporte rápida e facilmente acessível ao farmacêutico;
- Elaboração, envio e receção de encomendas e informação útil para validação das mesmas;
- Controlo de *stocks* e validades dos produtos existentes na farmácia;
- Informações sobre os preços dos medicamentos, tanto os atuais, como os preços que já não estão em vigor;
- Consulta de vendas, que é bastante útil para a anulação das mesmas, caso se verifique algum erro, para reimpressão da fatura, versos de receita, comprovantes de venda suspensa, entre outros, e também é útil para mera consulta, por exemplo, dos laboratórios que o utente costuma levar habitualmente.
- Gestão de devoluções de produtos, tanto da farmácia para o grossista, como do utente para a farmácia.
- Pesquisa por nome comercial, grupo homogéneo e grupo genérico;
- A função *i-saúde* do SIFARMA 2000 permite imprimir folhetos de aconselhamento adicional aos utentes, que na Farmácia Sant'Ana se usam sobretudo como instrumentos

de motivação adicional para, por exemplo, ajudar um utente a deixar de fumar ou reduzir a ingestão de certos alimentos;

- É possível ainda consultar as vendas de cada operador, gerir e imprimir verbetes.

Em suma, é uma ferramenta que, apesar de uma farmácia ter de estar preparada para funcionar caso haja falência do *software*, é indispensável nos dias que correm para o bom funcionamento de uma farmácia.

2.7. Informação e documentação científica

A ciência está em constante evolução e, portanto, trabalhar na área da saúde, seja qual for a especialidade, exige uma atualização contínua dos seus profissionais e uma facilidade de acesso a informações. Só desta forma poderão os farmacêuticos prevenir, identificar e corrigir problemas decorrentes da terapêutica, bem como conseguir esclarecer as dúvidas dos utentes, tendo em vista que estes estão cada vez mais informados. A cedência de medicamentos e o aconselhamento farmacêutico, assim como os outros serviços farmacêuticos prestados na farmácia de oficina, têm que ser fundamentados em literatura técnica e científica fiável e atualizada. A biblioteca da farmácia deve encontrar-se atualizada e organizada, pois esta é uma fonte de informação essencial para o farmacêutico, que deve dispor de acesso físico ou eletrónico, aquando da cedência de medicamentos, a informação sobre indicações, contraindicações, interações, posologia e precauções com a utilização do medicamento.

De acordo com o Decreto-Lei nº 307/2007 [3], de 31 de Agosto, as farmácias necessitam de ter nas suas instalações, a Farmacopeia Portuguesa, em edição de papel, em formato eletrónico ou *online*, a partir do sítio da internet, reconhecido pelo INFARMED. O manual de boas práticas farmacêuticas para a farmácia comunitária aponta para o Prontuário Terapêutico (PT) e para o RCM como as fontes consideradas de acesso obrigatório no momento da cedência de medicamentos e, como fontes complementares recomendadas para consulta em farmacoterapia, refere:

- ✓ Martindale, The Extra Pharmacopeia;
- ✓ British National Formulary;
- ✓ Epocrates online

O mesmo manual recomenda ainda a elaboração de Procedimentos Operativos Normalizados (PON) de orientação em pesquisa de fontes de informação para uso clínico e para a consulta aos centros de informação de medicamentos.

Constam da biblioteca da Farmácia Sant'Ana diversas fontes de informação, como são a Farmacopeia Portuguesa, o Prontuário Terapêutico, o Regimento Geral de Preços e Manipulações, o Código de Ética da Ordem dos Farmacêuticos; os Estatutos da Ordem dos Farmacêuticos, o Formulário Galénico Nacional, o Índice Nacional Terapêutico, o *Simposium* Terapêutico, o dicionário de termos médicos, acordos e legislação farmacêutica.

Periodicamente chegam à Farmácia Sant'Ana publicações provenientes das autoridades do medicamento, principalmente do INFARMED e da ANF (Associação Nacional das Farmácias), acerca de novas legislações, retirada de produtos ou lotes do mercado, entre outros. O sistema informático é também um instrumento fácil e rapidamente acessível no momento da dispensa. É uma fonte fiável e completa de informação disponível para o farmacêutico.

Para além destas fontes, existem outras em tempo real (exteriores à farmácia) que podem ser contactadas via telefone ou *email* como é o caso do Centro de Documentação e Informação sobre Medicamentos (CEDIME)

3. Medicamentos e outros produtos de saúde: definição de conceitos

Numa farmácia de oficina, a dispensa de medicamento não se restringe apenas a medicamentos de uso humano, sujeitos ou não a receita médica, mas pelo contrário, abrange uma ampla gama de produtos. A intervenção do farmacêutico é fulcral na farmácia de oficina por forma a garantir que os utentes da farmácia fiquem devidamente esclarecidos quanto a qualquer produto dispensado na farmácia.

3.1. Medicamentos em geral

O estatuto do medicamento, Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto, define medicamento como “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”. [4]

Qualquer substância de origem animal, vegetal, mineral ou sintética que não cumpra com os requisitos a cima referidos, não é considerado medicamento mas sim um produto designado pela sua origem ou finalidade a que se destinam, como por exemplo, produtos fitoterapêuticos, produtos farmacêuticos homeopáticos, produtos para alimentação especial e dietéticos, produtos cosméticos e de higiene corporal e produtos de uso veterinário

A utilização de medicamentos no âmbito do sistema de saúde, nomeadamente através de prescrição médica ou dispensa pelo farmacêutico deve realizar-se no respeito pelo princípio do uso racional do medicamento.

O Artigo 3.º do decreto em questão define ainda medicamento genérico como um medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bio equivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados.

3.2. Medicamentos manipulados

Neste âmbito de preparação de medicamentos surgem dois conceitos: fórmula magistral e preparado oficial. Entenda-se por fórmula magistral como “qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado” e preparado oficial como “qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário oficial, numa farmácia de oficina ou em serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço”. [4]

3.3. Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos

São considerados psicotrópicos e estupefacientes as plantas, substâncias e preparações que constam nas tabelas em anexo do decreto-lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. [5] Neste decreto encontra-se ainda todo o regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos.

Estas são substâncias extremamente importantes para a medicina e as suas propriedades, desde que usadas de forma correta, podem trazer benefícios terapêuticos a um número alargado de situações de doença. As doenças psiquiátricas, oncologia ou uso de psicotrópicos e estupefacientes como analgésicos ou antitússicos são alguns exemplos da sua aplicabilidade terapêutica. Não obstante, apesar das suas propriedades benéficas, estas substâncias apresentam alguns riscos, podendo induzir a habituação e até dependência, quer física quer psíquica. [6]

4. Aprovisionamento e armazenamento

Uma gestão apertada do aprovisionamento e armazenamento de produtos é uma tarefa fundamental para a sobrevivência e bom funcionamento de uma farmácia. É importante que os *stocks* existentes na farmácia satisfaçam o mais possível as necessidades dos seus utentes sem causar um impacto financeiro elevado que se pode verificar aquando de um aprovisionamento exagerado de produtos. Esta gestão só pode ser feita corretamente por alguém que tenha experiência e seja conhecedor tanto do meio que envolve a farmácia e das necessidades dos utentes que a frequentam como da sazonalidade verificada nos vários produtos da farmácia.

4.1. Critérios de seleção de um fornecedor

A Farmácia Sant’Ana trabalha diariamente com três grossistas: a Alliance, a Cooprofar e a Plural, tendo a *Alliance* como principal fornecedora e a Plural, dada a sua proximidade, a fornecedora para produtos de carácter mais urgente.

Cada fornecedor tem horários estipulados para elaboração dos pedidos e posterior entrega dos mesmos, horários esses que se encontram afixados na farmácia perto do local de elaboração de

pedidos para que o profissional que procede a essa elaboração tenha conhecimento das horas a que o pedido chega à farmácia e, se for o caso, adianta essa informação ao utente.

A seleção dos vários fornecedores tem em conta critérios como:

- Bonificações na aquisição de produtos;
- Celeridade na entrega de produtos;
- Facilidade nas devoluções;
- Rigor na entrega das encomendas;
- Horários dos pedidos e das entregas;
- Qualidade do serviço;
- Boas condições dos produtos;

Alguns produtos farmacêuticos, principalmente não sujeitos a receita médica, são por vezes encomendados, não por intermédio de um grossista, mas diretamente ao laboratório. Estes devem ser produtos sazonais e com grande procura uma vez que apenas podem ser elaboradas encomendas em grande número. Na Farmácia Sant'Ana apenas se fazem estas encomendas diretas se for mesmo justificável ou compensatório uma vez que é conveniente que se atinja um valor mínimo de encomendas mensais nos armazenistas.

4.2. Ficha de produto e ponto de encomenda

Quando um produto é introduzido pela primeira vez no SIFARMA 2000, é gerada uma ficha de produto, onde se podem definir *stocks* máximos e mínimos do mesmo, o seu fornecedor habitual, os preços, histórico de compras e vendas, entre outros.

Em cada venda, o *stock* é atualizado informaticamente e, no momento em que a existência do produto na farmácia é inferior ao *stock* mínimo previamente definido, é gerado um ponto de encomenda para o fornecedor habitual desse mesmo produto, sendo a quantidade encomendada a necessária para se atingir o *stock* máximo.

O conjunto de todos os produtos, cuja existência na farmácia é inferior ao *stock* mínimo, dá origem à encomenda diária que posteriormente deve ser analisada, validada e enviada ao fornecedor.

Na Farmácia Sant'Ana a análise e validação da encomenda diária é feita, a maior parte das vezes pela diretora técnica, que se apoia não só na sua experiência, como também numa outra funcionalidade do sistema informática que mostra um histórico de vendas, o número de embalagens de cada produto que foram vendidas naquele mês até àquele dia e a média de embalagens vendidas por mês, nos últimos três meses. Este histórico de vendas permite também ao operador ir redefinindo os *stocks* máximo e mínimo, tendo em conta, uma vez mais, a sazonalidade de cada produto. Por exemplo interessará à farmácia que, no Inverno os *stocks*

máximos e mínimos dos produtos antigripais estejam incrementados e na Primavera isso se verifique para os produtos antialérgicos.

Para além das encomendas diárias são ainda elaboradas encomendas manuais. Nestas, o ponto de encomenda não é gerado informaticamente tendo em conta os *stocks* previamente definidos, mas sim cada produto, quantidade e respetivo fornecedor são introduzidos individualmente pelo operador. São geradas encomendas manuais, por exemplo, quando se faz uma encomenda pelo telefone. Nestas, no momento do pedido é registada numa folha de controlo interno da Farmácia Sant'Ana a identificação do produto (nome, número de comprimidos, dosagem), a data e a hora da encomenda, o operador que a realizou, a que fornecedor foi feito o pedido e a hora prevista de chegada. Posteriormente, aquando da receção, na mesma folha de controlo interno, regista-se a data e hora de chegada e gera-se então uma encomenda manual que é necessária para dar entrada do produto no sistema. Uma outra forma, sem ser telefonicamente, de se elaborar uma encomenda manual, é através dos *websites* disponibilizados pelos fornecedores. Estes *websites* permitem, tal como através de uma encomenda telefónica, satisfazer pedidos pontuais dos utentes através do computador. Esta forma de encomenda permite ao farmacêutico obter informações acerca da disponibilidade do produto em questão no fornecedor, bem como da hora prevista de chegada à farmácia, para assim poder informar corretamente o utente de quando o produto estará disponível na farmácia.

Enquanto que a encomenda diária é validada e enviada maioritariamente pela diretora técnica, as encomendas telefónicas são realizadas por quem está a atender ao balcão e servem frequentemente para resolver pedidos pontuais de alguns utentes. Nestas situações os produtos pedidos telefonicamente, ficam reservados para o utente que os requisitou, ficando armazenados separadamente dos produtos que constituem o *stock* da farmácia.

A encomenda direta aos laboratórios é realizada, habitualmente, junto ao respetivo comercial, salvo os casos em que o laboratório disponibiliza às farmácias uma folha de encomenda juntamente com as condições da mesma.

4.3. Receção e conferência de encomendas

A receção de uma encomenda é um processo crucial na gestão do *stock* de uma farmácia. Mais uma vez, é uma atividade facilitada pelo sistema informático que permite comparar a encomenda realizada, que se encontra gravada no sistema aguardando receção, com a encomenda que de facto chega à farmácia.

As encomendas chegam diariamente á farmácia acompanhadas pela respetiva fatura em duplicado, sendo que o original é enviado para a contabilidade e o duplicado fica de apoio á receção e conferência da encomenda. Este é rubricado pelo operador que confere e receciona a encomenda e posteriormente arquivado.

Quando o fornecedor deixa a encomenda na farmácia, a primeira coisa a fazer é identificar a farmácia, através da respetiva fatura a encomenda que chegou: se se trata de uma encomenda diária, se se tratam de encomendas telefónicas ou outras situações como gestão de pendentes.

Se a encomenda for identificada como uma encomenda diária, a única coisa a fazer é rececioná-la. Coloca-se o respetivo número da fatura, data e valor da encomenda e prossegue-se para a receção individual de cada produto, utilizando o leitor ótico. Durante esta etapa é preciso ter em atenção alguns parâmetros:

- Verificar a validade dos produtos acabados de chegar e introduzir no sistema informático, caso esta seja inferior à validade correspondente ao mesmo produto existente na farmácia ou então quando o produto estava com o *stock* a zero;
- Confirmar que todas as embalagens, primárias e secundárias, se encontram em bom estado de conservação;
- Verificar o PVP (Preço de Venda ao Público) e o PIC (Preço Impresso na Cartonagem) dos produtos adquiridos e dos já existentes na farmácia. Caso estes sejam diferentes é feita a atualização do preço no e as embalagens de preço diferente são sinalizadas para que o utente pague o devido preço pelo medicamento em questão. Esta situação, no momento do meu estágio passou a ter uma importância particular, uma vez se verificaram alterações de preços dos medicamentos no dia 1 de abril de 2013.
- Os medicamentos que precisam de ser armazenados o frio, vêm à parte dos restantes produtos da encomenda, em caixas próprias para a conservação dos mesmos, e deve-se proceder à receção desses produtos em primeiro lugar;
- Quanto aos psicotrópicos/estupefacientes, têm procedimentos específicos, mencionados mais adiante;

Quando a encomenda a conferir e rececionar se trata de uma encomenda telefónica, esta não se encontra disponível no separador “Receção de encomendas”, logo para a rececionar é necessária uma diferente metodologia. Então, em primeiro lugar cria-se uma encomenda manual e só depois é que esta fica disponível para se proceder à receção.

As encomendas realizadas instantaneamente à Alliance aparecem no separador “Receção de Encomendas” como “Encomenda Instantânea”.

Depois de confirmada a receção da encomenda são impressas etiquetas para produtos de venda livre onde consta a designação do produto, bem como o seu código, preço e IVA (Imposto sobre o Valor Acrescentado).

Muitos produtos, devido a campanhas feitas pelos fornecedores, podem vir faturados como bónus, sendo que têm de ser rececionados como tal. A Farmácia Sant’Ana está mesmo assim sujeita a pagar o IVA referente ao produto que chega como bónus.

Antes de confirmar a receção da encomenda compara-se o número de produtos pedido constantes na fatura com o número de produtos lidos com o leitor ótico, bem como o preço da fatura com o preço resultante dos produtos lidos. Esta prática reduz os erros que possam advir da receção de encomendas.

4.3.1. Preços

Um dos parâmetros a ter em conta aquando da receção de uma encomenda é o preço dos produtos.

Nas faturas que chegam à farmácia, juntamente com os produtos da encomenda, está presente o PVF, o PVP e o PIC que correspondem, respetivamente ao Preço de Venda à Farmácia, Preço de Venda ao Público e Preço Impresso na Cartonagem.

No momento de dar entrada, o PVF deve ser atualizado. O PVF constante no sistema informático deve ser o mesmo que o PVF constante nas faturas.

Ao fazer a atualização do PVF, a margem de lucro é simultaneamente atualizada.

Para os medicamentos de venda livre, a margem de lucro para a farmácia é igualmente livre, sendo que na Farmácia Sant'Ana há margens definidas separadamente para os produtos com IVA a 6% e a 23%.

O PVP é então o acréscimo da margem de lucro ao PVF do produto. Depois de definido o PVP e terminada a encomenda, o sistema gera etiquetas para estes produtos. Nestas etiquetas consta o nome, código de barras, IVA e preço do produto.

De acordo com o Decreto-Lei n.º 112/2011, de 29 de novembro, para medicamentos comparticipados e não comparticipados, existem margens regressivas em relação ao PVA, estando estas presentes em anexo. [7]

A Portaria n.º 1041-A/2010, de 7 de outubro estabelecia uma dedução a praticar sobre os preços de venda ao público máximos autorizados dos medicamentos de uso humano comparticipados, por razões de interesse público na sustentabilidade dos gastos do Estado com medicamentos. Esta portaria foi revogada ainda durante o meu estágio pela Portaria n.º 91/2013, de 28 de fevereiro. [8]

4.3.2. Controlo dos prazos de validade

Como referido anteriormente, o prazo de validade é um dos parâmetros a ter em atenção aquando da receção de uma encomenda.

O prazo de validade que é colocado no sistema informático é o mais próximo de expirar. Caso haja uma embalagem (ou mais) do mesmo produto que acabou de chegar mas com o prazo de validade mais curto, o valor que aparece no sistema informático não se altera. Se, por outro

lado não exista nenhum produto em *stock* ou os produtos existentes na farmácia têm um prazo de validade mais longo do que acabou de chegar, o prazo de validade é atualizado.

Na Farmácia Sant'Ana faz-se os possíveis por armazenar os produtos respeitando a regra *First Expire First Out* (FEFO), não obstante, além disso coloca-se também elásticos nas embalagens mais perto de expirar por forma a se proceder a um escoamento prioritário dos produtos.

Ao início de cada mês é impressa uma listagem de todos os medicamentos com o prazo de validade a expirar nos dois meses seguintes. Assim, cada produto na lista é identificado no *stock* e conferido o seu prazo de validade. Se as embalagens tiverem um prazo superior ao indicado pelo *software*, é anotado o prazo de validade mais curto das embalagens presentes e este valor é atualizado no *software*. Enquanto às embalagens cujo prazo realmente confira com o das listagens, são colocadas de parte para se proceder a uma devolução ao laboratório de distribuição ou ao próprio laboratório de produção, consoante o produto.

4.3.3. Devoluções

Durante o meu estágio tive a oportunidade de realizar devoluções, quer para o laboratório, quer para os respetivos fornecedores.

Entre as várias situações que podem originar num ato de devolução de um medicamento ou produto de saúde ao fornecedor ou ao laboratório podemos citar:

- Os prazos de validade expirados ou então muito curtos;
- As embalagens danificadas;
- Produtos retirados do mercado pelo INFARMED ou pelo detentor de AIM (ou também casos de recolha voluntária);
- Medicamentos faturados com preço incorreto;
- Medicamentos não pedidos, entre outros.

Qualquer que seja o motivo, a metodologia da devolução é a mesma exceto quando se tratam de produtos de frio ou estupefacientes, nos quais a respetiva devolução é feita em separado.

Depois de selecionado o fornecedor para o qual se pretender fazer a devolução, começa-se, com auxílio do leitor de códigos de barras, por fazer a leitura ótica dos produtos a devolver.

Posteriormente imprimem-se a nota de devolução em triplicado, onde constam: a identificação da farmácia, a quantidade do produto, o nome comercial do mesmo e respetivo código, o motivo da devolução e o documento de origem. Das três cópias, uma é guardada em arquivo próprio na farmácia e as outras duas seguem para o fornecedor juntamente com os produtos a devolver, devidamente carimbadas, datadas e assinadas pela pessoa que faz a devolução.

Depois das devoluções serem devidamente analisadas e aceites, o fornecedor pode optar por uma das seguintes situações: ou emite uma nota de crédito à farmácia na qual é devolvida à

farmácia parte ou a totalidade do valor do produto devolvido; ou substitui o produto por um novo igual ao devolvido. Se a devolução não for aceite, retorna à farmácia passando a constituir um quebra, que significa prejuízo para a farmácia.

Todos os casos são regularizados através do sistema informático.

4.3.4. Psicotrópicos, estupefacientes e benzodiazepinas

A receção de psicotrópicos, estupefacientes e benzodiazepinas são feitas de acordo com o processo acima definido, no entanto, já referido anteriormente, são sujeitos a alguns procedimentos próprios.

Quando se procede à receção de um encomenda onde constem estes medicamentos, o sistema informático gera automaticamente um número de registo de entrada que correlaciona a entrada destes medicamentos com a fatura em que estas vêm debitadas.

São enviadas duas cópias da requisição para psicotrópicos, estupefacientes e benzodiazepinas, que incluem o nº da fatura e encomenda correspondente, a data de envio (do medicamento e fatura), informação do produto e quantidade enviada, e a requisição é assinada pelo diretor técnico do armazém de distribuição proveniente. Posteriormente, o duplicado será assinado pela diretora técnica da farmácia, carimbado com o carimbo da farmácia e enviado de volta para o armazém de distribuição. O original, segundo a lei, deverá ficar disponível na farmácia durante um período de 3 anos.

4.4. Critérios e condições de armazenamento

Depois de acabada a receção de uma encomenda, os produtos são armazenados em locais específicos e segundo uma ordem lógica.

Os produtos de frio são os primeiros a ser armazenados, ainda antes do término da encomenda, para que não percam as suas propriedades. Quanto aos psicotrópicos e estupefacientes, por serem sujeitos a um controlo mais apertado, devem ser sujeitos a uma atenção redobrada no momento do armazenamento. Os restantes produtos são armazenados também nos respetivos locais, que respeitam as respetivas condições de temperatura e humidade. Estas, como já tinha falado anteriormente, estão constantemente a ser verificadas pelo programa HW4 e, semanalmente é impresso um documento que comprova que estas condições de temperatura e humidade nunca ultrapassaram os limites recomendados por lei.

Durante o estágio na Farmácia Sant'Ana, tive a oportunidade de ver um processo de calibração dos termohigrómetros, calibração essa que é obrigatória e feita anualmente. Devido à calibração, a farmácia viu-se temporariamente desprovida dos termo higrómetros automáticos, logo os parâmetros temperatura e humidade passaram a ser controlados através de termo higrómetros manuais e registados diariamente.

5. Interação farmacêutico - utente - medicamento

O exercício da atividade farmacêutica tem como foco principal o utente. Tem por isso o farmacêutico, como agente de saúde pública, a obrigação de colaborar ativamente com os serviços públicos e privados nas iniciativas tendentes à proteção e preservação da saúde pública. Devido à constante evolução das ciências farmacêuticas e médicas, o farmacêutico deve manter atualizadas as suas capacidades técnicas e científicas para melhorar e aperfeiçoar constantemente a sua atividade, para que possa desempenhar na perfeição as suas obrigações perante a sociedade.

Segundo o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, no exercício da sua atividade, o farmacêutico deve [9]:

- Colaborar com todos os profissionais de saúde, promovendo junto deles e do doente a utilização segura, eficaz e racional dos medicamentos;
- Assegurar-se que, na dispensa do medicamento, o doente recebe informação correta sobre a sua utilização;
- Dispensar ao doente o medicamento em cumprimento da prescrição médica ou exercer a escolha que os seus conhecimentos permitem e que melhor satisfaça as relações benefício/risco e benefício/custo;
- Assegurar, em todas as situações, a máxima qualidade dos serviços que presta, de harmonia com as boas práticas de farmácia.

Frequentam a Farmácia Sant'Ana utentes com variados níveis socioculturais, o que torna mais complicado adequar a postura e a linguagem a todos os seus utentes. Apesar disso e do facto de a farmácia estar aberta há relativamente pouco tempo, apercebi-me durante o meu estágio, das relações vincadas que já se criaram entre utentes e farmacêuticos e, mais que isso, senti também que a minha relação com alguns utentes era também gradual, o que demonstra que os farmacêuticos são, de facto, profissionais em quem a sociedade deposita grande confiança e com quem estabelecem relações de proximidade muito rapidamente.

Com este depósito de confiança, torna-se relevante e também mais fácil fazer o acompanhamento farmacoterapêutico dos utentes, sensibilizá-los para a importância de uma correta *compliance* e para a importância da adoção de estilos de vida saudáveis, proceder à monitorização dos parâmetros químico-biológicos, de forma a promover um melhoramento na saúde pública.

Na sua interação direta com os utentes, o farmacêutico deve ser credível na informação que presta, deve prover-se de honestidade profissional e deve garantir o sigilo absoluto. Deve também observar a mais rigorosa correção, cumprindo escrupulosamente o seu dever profissional e tendo sempre presente que se encontra ao serviço da saúde pública e dos doentes.

O diálogo deve ser estabelecido em linguagem clara, precisa, compreensível para que seja compreendida por todos os utentes qualquer que seja o seu nível sociocultural.

O farmacêutico deve assegurar-se que o utente vai para casa com a informação que foi dada na farmácia bem cimentada. Para isso deve o farmacêutico repetir a informação as vezes que forem necessárias, escrever a informação nas caixas dos medicamentos ou num papel à parte ou, caso necessário, utilizar pictogramas que auxiliem as pessoas a memorizar ou relembrar a informação dada.

5.1. VALORMED

O VALORMED consiste num sistema integrado de recolha de embalagens e medicamentos fora de uso e surge na medida em que uma gestão adequada de resíduos é um desafio inadiável para as sociedades modernas.

Foi criada a partir da associação entre a experiência da indústria farmacêutica em matéria de produção, embalagem e acondicionamento de medicamentos, e a logística garantida pelos distribuidores e farmácias aderentes como locais de recolha de medicamentos e aconselhamento ao público.

A especificidade do medicamento aconselha a que exista um processo de recolha seguro, evitando-se, por razões de saúde pública, que os resíduos de medicamentos não estejam acessíveis como qualquer outro resíduo urbano. [10]

Na área de atendimento ao público da Farmácia Sant'Ana, existe um contentor da VALORMED. Apesar de se encontrar na área de atendimento ao público, os utentes não podem deixar lá as caixas de medicamentos, mas entrega-las pessoalmente a algum funcionário da farmácia que, este sim, se encarrega de colocar as embalagens dentro do contentor. Os utentes podem fazer isto sem terem de tirar senha e portanto, de aguardar vez.

Quando o contentor se encontra cheio é retirado, selado e pesado, sendo posteriormente recolhido pela Plural. No momento da recolha é preenchida uma ficha, em que o original vai com o contentor e o duplicado fica na farmácia.

5.2. Farmacovigilância

Farmacovigilância é a atividade de saúde pública que tem por objetivo a identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos associados ao uso dos medicamentos em comercialização, permitindo o seguimento dos possíveis efeitos adversos dos medicamentos. [1]

Recentemente os interesses da farmacovigilância foram alargados para incluir: medicamentos à base de plantas, medicinas tradicionais e complementares, medicamentos derivados do sangue, medicamentos biológicos, dispositivos médicos e vacinas. [11]

Para todos os medicamentos, existe uma relação entre os seus benefícios e os potenciais riscos. Para minimizar estes riscos, a prática da farmacovigilância deve ser encorajada e fomentada.

O farmacêutico comunitário tem o dever de comunicar com celeridade as suspeitas de reações adversas de que tenham conhecimento e que possam ter sido causadas pelos medicamentos. Se for detetada uma reação adversa a medicamentos, esta deverá ser registada através do preenchimento de um formulário a enviar às autoridades de saúde, de acordo com os procedimentos nacionais de farmacovigilância. [1]

O INFARMED é, em Portugal, a entidade responsável pelo acompanhamento, coordenação e aplicação do SNF (Sistema Nacional de Farmacovigilância).

Durante o estágio não fui confrontado com nenhuma situação de notificação de RAM ao SNF.

6. Aconselhamento e dispensa de medicamentos

Segundo o manual de Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária [1], a dispensa de medicamentos é o ato profissional em que o farmacêutico, após avaliação da medicação, cede medicamentos ou substâncias medicamentosas aos doentes mediante prescrição médica ou em regime de automedicação ou indicação farmacêutica, acompanhada de toda a informação indispensável para o correto uso dos medicamentos. Na cedência de medicamentos o farmacêutico avalia a medicação dispensada, com o objetivo de identificar e resolver problemas relacionados com os medicamentos (PRM), protegendo o doente de possíveis resultados negativos associados à medicação.

O procedimento proposto pelo manual para a correta cedência de medicamentos é o seguinte:

- Receção da prescrição e confirmação da sua validade/autenticidade;
- Avaliação farmacoterapêutica da prescrição, indicação/automedicação pelo farmacêutico;
- Intervenção para resolver eventual PRM identificado;
- Entrega do medicamento/produto prescrito, indicado ou em automedicação;
- Informações clínicas para garantir que o utente recebe e compreende a informação oral e escrita de modo a retirar o máximo de benefício do tratamento;
- Revisão do processo de uso da medicação;
- Oferta de outros serviços farmacêuticos;
- Documentação da atividade profissional;

O Estatuto do medicamento [4] classifica os medicamentos, quanto à dispensa ao público em:

- Medicamentos sujeitos a receita médica;
- Medicamentos não sujeitos a receita médica;

Os medicamentos sujeitos a receita médica podem, por sua vez, dividir-se em:

- Medicamentos de receita médica renovável;
- Medicamentos de receita médica especial;
- Medicamentos de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados;

6.1. Dispensa de medicamentos mediante prescrição médica

Segundo o estatuto do medicamento [4], estão sujeitos a receita médica os medicamentos que preencham uma das seguintes condições:

- Possam constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica;
- Possam constituir um risco, direto ou indireto, para a saúde, quando sejam utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam;
- Conttenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar;
- Destinem-se a ser administrados por via parentérica.

As indicações, modelos ou formato a que devem obedecer as receitas médicas são aprovados por portaria do Ministro da Saúde.

Desde 1 de Junho de 2012, a legislação que suporta a prescrição de medicamentos foi alterada para promover a prescrição por DCI (Denominação Comum Internacional) e, assim sendo, a prescrição por nome comercial passou a ser limitada a algumas situações. Em anexo (Anexo VI) encontra-se um fluxograma de apoio á dispensa de receituário a partir do dia 1 de junho de 2012, bem como as exceções em que o prescritor pode prescrever por marca comercial ou nome do titular de AIM.

Esta medida visa centrar a prescrição na escolha farmacológica, o que se espera promover a utilização racional dos medicamentos.

Atualmente, a prescrição médica pode ser efetuada em receitas eletrónicas ou manuscritas.

A prescrição de medicamentos feita eletronicamente tem como objetivo aumentar a segurança no processo de prescrição e dispensa, facilitar a comunicação entre profissionais de saúde de diferentes instituições e agilizar os processos de prescrição e de conferência de receituário.

Os modelos da receita médica emitidos por meios eletrónicos e impressos em papel branco são os aprovados pelo Despacho n.º 15700/2012 [12], de 30 de novembro e encontram-se presentes em anexo. (Anexo VII)

Estas receitas eletrônicas podem ser renováveis, contendo até três vias, devendo ser impressa a indicação da respetiva via. Nem todos os medicamentos podem constar nestas receitas renováveis. Apenas os medicamentos que se destinem a tratamentos de longa duração é que podem constar dessas receitas, ou seja, os medicamentos que estejam presentes na tabela 2 da Deliberação n.º173/CD/2011, de 27 de outubro. [13]

Nestes casos o prescritor decide, tendo em conta a duração do tratamento e as dimensões da embalagem, validar uma, duas ou três vias.

Existem os seguintes tipos de receitas:

RN - receita de medicamentos;

RE - receita especial (psicotrópicos e estupefacientes);

MM - receita de medicamentos manipulados;

MD - receita de produtos dietéticos;

MDB - receita de produtos para o autocontrolo da diabetes mellitus;

OUT - receita de outros produtos (ex. produtos cosméticos, fraldas, sacos de ostomia, etc.).

Por outro lado, a prescrição manual é apenas permitida em situação de exceção conforme o artigo 8.º da Portaria n.º 137-A/2012 [14], de 11 de Maio e, como tal, o prescritor deve assinalar, no canto superior direito da receita o motivo da exceção, que pode ser:

- Falência informática;
- Inadaptação do prescritor;
- Prescrição no domicílio;
- Até 40 receitas/mês.

As receitas que não apresentem a exceção, não são aceites.

A prescrição de medicamentos por via manual, implica a utilização de novos modelos de vinhetas, conforme, publicado no *Despacho n.º 13381/2012, de 12 de Outubro* e que estiveram em vigor até 31 de Março de 2013[15].

Em cada receita apenas podem ser prescritos até 4 medicamentos distintos e um total de 4 embalagens por receita. Numa receita médica podem ser prescritos, no máximo, 2 embalagens por medicamento.

Uma receita médica é válida pelo prazo de 30 dias seguidos, a contar a partir da data da sua emissão, a não ser que se trate de uma receita médica renovável, que é válida por seis meses.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de assistir a algumas mudanças, entre as quais, as introduzidas através da publicação do *Despacho n.º 4322/2013, de 25 de março* [16], onde foi publicada a data limite para a implementação dos novos sistemas de prescrição e modelos de

receita. As receitas manuais, a partir desta data, passaram a trazer impressa a modificação da exceção, excluindo a necessidade de carimbo nas mesmas.

Tal como referido acima, a prescrição deve ser feita por DCI, excetuando em situações definidas, necessariamente justificadas. A prescrição por marca comercial ou por nome do titular de AIM é permitida e deve ser respeitada pelo farmacêutico no ato da dispensa quando na receita consta a menção “Exceção x) do n.º 3 do art. 6.º”, sendo x:

- a) Medicamento com margem ou índice terapêutico estreito. Perante esta prescrição, o farmacêutico apenas pode dispensar o medicamento que consta da receita.
- b) Reação adversa prévia. Perante esta prescrição, o farmacêutico apenas pode dispensar o medicamento que consta da receita.
- c) Continuidade de tratamento superior a 28 dias. Nestas situações, apesar da justificação, o utente pode optar por medicamentos equivalentes ao prescrito, desde que sejam de preço inferior.

No caso das exceções a) e b), o utente não pode optar por outro medicamento, enquanto na exceção c) pode exercer esse direito.

Além da necessidade da presença da exceção para justificação técnica que permita aviar uma receita passada por nome comercial, estas têm de estar presentes isoladamente. Se na mesma receita, apesar de apresentar a exceção, estiver presente mais do que um medicamento, considera-se inexistente a exceção e o medicamento pode ser dispensado por DCI.

No momento da receção da receita médica pelo farmacêutico existem vários parâmetros aos quais este deve prestar particular atenção, podendo apenas aceitar a receita médica caso esta cumpra os requisitos acima apostos e inclua ainda os seguintes elementos:

- Número da receita;
- Identificação do prescriptor (dados do médico e aposição de vinheta);
- Dados do utente (nome, número de utente, número de beneficiário, regime especial de comparticipação, se aplicável);
- Data de emissão da prescrição;
- Assinatura do médico prescriptor;
- Identificação do medicamento (DCI, marca comercial ou titular de AIM, caso se aplique uma exceção, dosagem, forma farmacêutica e dimensão da embalagem);
- Número de embalagens;
- Posologia e duração do tratamento (elemento não obrigatório);
- Menção do despacho que estabelece o regime especial de comparticipação de medicamentos junto ao medicamento, se aplicável.

Tal como refere o Artigo 10.º da Portaria n.º 137-A/2012 de 11 de maio [14], a prescrição de medicamentos por via manual implica a aposição de vinhetas na receita médica referentes à identificação do prescriptor. Esta vinheta deverá ser verde, sempre que a prescrição referida no

número anterior seja dirigida a um pensionista abrangido pelo regime especial de comparticipação, ou azul sempre que o utente pertença ao regime geral de comparticipação.

Depois de revistos todos os aspetos anteriores referentes á receita médica, deve o farmacêutico estabelecer contacto com o utente sobre a sua medicação, de forma a que o utente saia da farmácia completamente esclarecido, tanto ao nível da posologia e da frequência das tomas, como também ao nível da utilidade dos seus medicamentos. Deve o farmacêutico prestar-se a esclarecer qualquer dúvida e dar conselhos práticos ao utente, de forma a tirar o maior partido da medicação. Deve ainda realizar uma avaliação cuidada sobre possíveis interações medicamentosas que possam ocorrer e certificar-se que o utente irá cumprir a terapia farmacológica e não farmacológica aconselhadas.

Apenas depois de ter todos os medicamentos no balcão é processada a receita. O sistema informático auxilia vários pontos do processo de atendimento ao utente, um deles é que a comparticipação é calculada automaticamente, depois de identificado e digitado o código correspondente ao regime de comparticipação inerente á receita. Nos casos em que é necessário, introduz-se de igual forma a respetiva portaria.

No final do processo de atendimento é impresso o verso da receita e emitida a fatura/recibo. No verso da receita são impressas as seguintes informações: organismo de comparticipação, lote da receita e respetivo número desta no lote, identificação da farmácia e do diretor técnico, preço total de cada medicamento, valor total da receita, encargo do utente em valor por medicamento e respetivo total, comparticipação do Estado em valor por medicamento e respetivo total, data da dispensa e registo dos medicamentos em carateres e código de barras. Este verso de receita, depois de impresso é dado ao utente para que este assine, concordando com as declarações descritas quanto à dispensa de medicamentos. Depois de assinado, o verso de receita e concluído o atendimento, a receita é recolhida, revista, carimbada e datada para posteriormente ser enviada à respetiva entidade responsável pela comparticipação.

Quanto à fatura/recibo, é também carimbada e rubricada pelo farmacêutico, e é entregue ao utente.

Tal como alertado pelo Ofício Circular n.º 1162/2013, a partir de 1 de abril [17], durante o meu estágio de farmácia comunitária, foram introduzidas alterações substanciais na impressão do talão de faturação no verso da receita, alterações essas que foram atualizadas pelo sistema informático em conformidade com as novas regras.

6.2. Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica especial

O artigo 117.º do Decreto-Lei n.º 176/2006 [4] define que estão sujeitos a receita médica especial os medicamentos que preencham uma das seguintes condições:

- Contenham, em dose sujeita a receita médica, uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópico, nos termos da legislação aplicável;
- Possam, em caso de utilização anormal, dar origem a riscos importantes de abuso medicamentoso, criar toxicod dependência ou ser utilizados para fins ilegais;
- Contenham uma substância que, pela sua novidade ou propriedades, se considere, por precaução, dever ser incluída nas situações previstas na alínea anterior.

As disposições legais para a prescrição e dispensa deste tipo de medicamentos encontram-se legisladas pelo Decreto-Lei n.º 15/93 [5], de 22 de janeiro, com retificação n.º 20/93, e pelo Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro. [19]

A prescrição e dispensa destes medicamentos obedece às disposições mencionadas no ponto anterior, no entanto são caracterizados por envolverem alguns cuidados especiais.

A prescrição de medicamentos estupefacientes ou substâncias psicotrópicas não pode constar de receita onde sejam prescritos outros medicamentos. Em cada receita podem ser prescritos até 4 medicamentos distintos, não podendo o número total de embalagens prescritas, em caso algum, ultrapassar o limite de duas por medicamento, nem o total de 4 embalagens.

Aquando da dispensa de um medicamento estupefaciente ou psicotrópico, o sistema informático apresenta alguns campos adicionais de preenchimento obrigatório. Esses campos destes campos adicionais constam:

- Médico prescritor;
- Número da receita médica;
- Nome do utente a quem se destina o medicamento e respetiva morada;
- Nome do adquirente do medicamento, respetiva morada, número de bilhete de identidade ou cartão de cidadão e data de validade do mesmo e idade.

No final da dispensa, o sistema informático imprime então o verso da receita e os respetivos talões.

A receita é copiada frente e verso, sendo que o original é enviado para para a respetiva entidade que comparticipa e a cópia é arquivada na farmácia durante um prazo de 3 anos, por ordem de dispensa. Á cópia da receita é sempre anexado um talão relativo á venda de psicotrópicos, talão este que é emitido automaticamente pelo sistema informático. [19]

Quando se trata de uma receita manual é tirada uma terceira cópia que é enviada ao INFARMED até ao dia 8 do mês seguinte.

A tabela seguinte (Tabela 7) resume a obrigatoriedade quanto ao envio ao INFARMED dos documentos e registos relativos a estupefacientes e psicotrópicos. [20]

Tabela 7 - Requisitos de envio obrigatório ao INFARMED

Requisitos de envio obrigatório ao INFARMED				
Estupefacientes e Psicotrópicos	Registo de Entradas	Registo de Saídas	Mapa de Balanço	Duplicado das Receitas
Tabelas I, II-B Sujeitos a receita médica especial	Trimestralmente, Até 15 dias após o termo de cada trimestre	Trimestralmente, Até 15 dias após o termo de cada trimestre	Anualmente, Até 31 de Janeiro do ano seguinte	Mensalmente, Até dia 8 do mês seguinte
Tabelas III e IV (incluem as benzodiazepinas) Sujeitos a receita médica normal	Anualmente	Não se aplica	Anualmente	Não se aplica

A dispensa deste tipo de medicamentos só pode ser feita pelo Farmacêutico, ou sob sua supervisão.

Como demonstrado na Tabela 7, os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos estão sujeitos a um controlo de entradas e saídas mensalmente, sendo também obrigatório um balanço anual.

6.3. Regimes de comparticipação

Uma grande parte dos medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) é comparticipada. A comparticipação de medicamentos permite ao utente pagar apenas uma parte do medicamento, ou, até obtê-lo gratuitamente. Parte do preço do medicamento é suportado por uma entidade específica enquanto o utente fica apenas responsável pelo pagamento da diferença entre o valor de PVP total e a comparticipação cedida.

Segundo o Decreto-Lei nº 48-A/2010 [21] de 13 de maio, o objetivo é beneficiar aqueles que, pelas suas condições económico-sociais, enfrentam maiores dificuldades no acesso a medicamentos, melhorando-se assim o acesso ao medicamento, uma vez que o custo dos medicamentos reduz para os cidadãos, garantindo sempre a sua qualidade.

Existem várias entidades responsáveis pela comparticipação o que exige uma atenção redobrada no ato da dispensa por forma a evitar erros que poderão traduzir-se em prejuízo para a farmácia.

Na Farmácia Sant'Ana, as entidades mais representadas são o SNS, quer em regime geral quer em regime especial, não obstante de outros organismos aparecerem também, no entanto em menor número, por exemplo SAMS, Caixa Geral de Depósitos e EDP.

Poderá ocorrer ainda sistemas de complementaridade na comparticipação entre duas entidades, sendo que há um acréscimo de comparticipação neste tipo de casos. Aqui,

normalmente é necessário tirar fotocópia à receita médica para que seja enviado um duplicado da mesma ao segundo organismo de comparticipação.

Para determinadas doenças, a legislação define comparticipações específicas, logo que os respetivos despachos estejam devidamente identificados na receita médica. (Anexo VIII) [21]

Tive a oportunidade durante o estágio de acompanhar uma mudança nas comparticipações, nomeadamente a migração dos encargos da ADSE, ADM, SAD-PSP e SAD-GNR para o SNS a partir do dia 1 de abril, tal como referido no Ofício Circular n.º 1177/2013. [22]

6.4. Dispensa de MSRM em venda suspensa

Na Farmácia Sant'Ana, a venda suspensa de medicamentos destina-se, fundamentalmente a duas situações. Uma delas é quando um utente habitual da farmácia, carece, por algum motivo, do seu medicamento habitual e, por algum motivo não consegue ter acesso a receita médico. Neste caso, o utente paga os medicamentos na totalidade e o sistema informático imprime um talão comprovativo de venda suspensa sem nome, que o utente terá de trazer no momento da regularização da respetiva receita.

A outra situação passível de recorrência à venda suspensa é quando o utente não precisa da totalidade dos medicamentos presentes na receita, ou seja, necessita de aviar apenas parte da mesma. Neste caso, é já efetuada a comparticipação mas a receita fica em arquivo próprio na farmácia com o respetivo talão de venda suspensa anexado. Quando o utente vier levantar a restante medicação, é então regularizada a venda suspensa e a receita é fechada.

6.5. Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

São medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), os medicamentos que não preencham qualquer das condições previstas nos tópicos que definem os medicamentos sujeitos a receita médica.

Estes medicamentos, como o próprio nome indica, não necessitam de receita médica e, como tal não são comparticipáveis, salvo nos casos previstos na legislação que define o regime de comparticipação do Estado no preço dos medicamentos.

Apesar de não necessitarem de receita médica, estes medicamentos podem resultar de indicação médica, farmacêutica, ou por pedido por parte do utente. A dispensa deste tipo de medicamentos deve suscitar no farmacêutico uma atenção e preocupação elevada uma vez que é uma medicação que, possivelmente não foi avaliada anteriormente e está nas mãos do farmacêutico evitar possíveis interações ou contraindicações da mesma.

7. Automedicação

A automedicação é a utilização de MNSRM por iniciativa própria do utente. Nesta situação o farmacêutico deve orientar a utilização ou não do medicamento solicitado pelo doente, contribuindo para que a automedicação se realize sob uma indicação adequada e segundo o uso racional do medicamento.

A utilização de MNSRM é hoje uma prática integrante do sistema de saúde e é uma prática muito recorrente no seio dos utentes da Farmácia Sant'Ana, enquadrando-se numa tendência geral de crescimento da responsabilidade individual na manutenção da própria saúde.

No entanto, a automedicação pode ser acompanhada de alguns problemas, que advém da utilização inadequada dos medicamentos. Deve portanto a utilização de medicamentos não sujeitos a receita médica consistir numa responsabilidade partilhada entre as autoridades, os doentes, os profissionais de saúde e a indústria farmacêutica.

Neste contexto deve o farmacêutico tomar a responsabilidade de selecionar um ou mais MNSRM, ou eventualmente, terapia não farmacológica para aliviar ou resolver o problema de saúde considerado como um transtorno menos ou sintoma menos, entendido como problema de saúde de carácter não grave, auto limitante, de curta duração, que não apresente relação com manifestações clínicas de outros problemas de saúde do doente. [1] Se, pelo contrário, o problema for grave, o utente deverá ser aconselhado a recorrer a uma consulta médica.

No ato da dispensa de MNSRM, o farmacêutico deve estabelecer um conjunto de perguntas de forma a conhecer o doente e poder perceber o que este necessita. Deve questionar o utente quanto aos seus sintomas, quais são e há quanto tempo começaram, deve informar-se acerca de patologias concomitantes e medicamentos que o utente toma regularmente. É ainda essencial que o farmacêutico, quando se depara com uma situação de automedicação, enquadre o utente no respetivo grupo populacional (grávidas ou a amamentar, lactentes, crianças, idosos ou doentes crónicos) com vista à minimização dos problemas que podem advir desta prática.

Em anexo (Anexo IX) encontram-se listadas algumas situações passíveis de automedicação, presentes no Despacho nº 17690/2007, de 23 de julho. [23,24]

Durante o meu estágio em farmácia comunitária, tive a oportunidade de resolver e/ou ajudar o utente em situações de automedicação. A maior parte dos casos foram sintomas gripais ou alérgicos e problemas gastrointestinais, no entanto também fui confrontado com outros casos mais complicados, como é o caso das reações cutâneas. Em todos os casos, aconselhei ao utente um medicamento, explicando e clarificando a sua finalidade e posologia. Não obstante, expunha frequentemente ao utente, as outras opções de tratamento viáveis existentes na farmácia, bem como, nos casos em que se justificasse, algumas medidas não farmacológicas importantes. Tive também a oportunidade, durante o tempo que estive na farmácia

comunitária, de assistir a algumas formações que reforçaram o meu conhecimento no que diz respeito ao aconselhamento e à interação com o utente na farmácia e me forneceram técnicas para resolver os casos passíveis de automedicação com que eu for confrontado.

8. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de Saúde

Na farmácia de oficina não existem apenas medicamentos, mas também outros produtos de saúde. É essencial que o farmacêutico esteja à vontade com todos os produtos existentes na farmácia, para que se realize um bom aconselhamento e dispensa e, desta forma, um bom atendimento.

8.1. Produtos cosméticos e de higiene corporal

Entende-se por produto cosmético qualquer substancia ou mistura destinada a ser posta em contato com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas lábios e órgãos genitais externos ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou corrigir os odores corporais.

O INFARMED tem como missão supervisionar o mercado dos produtos cosméticos segundo padrões elevados de proteção de saúde pública, garantindo o acesso dos profissionais de saúde e dos cidadãos a produtos cosméticos de qualidade, eficazes e seguros.

No decorrer do estágio na Farmácia Sant’Ana foram-me aparecendo diversas situações de aconselhamento e dispensa de produtos de dermocosmética.

A Farmácia Sant’Ana dispõe de uma ampla gama de produtos desta área, com profissionais competentes a dar o mais correto aconselhamento para os mesmos.

Sempre que um novo produto é adquirido, é dada toda a informação a toda a equipa, para que os utentes possam sair da farmácia devidamente esclarecidos.

Com a chegada da primavera, além dos outros produtos de dermocosmética procurados nas restantes estações do ano, começa a elevada procura pela gama dos protetores solares e hidratantes, bem como de produtos calmantes e reparadores da pele devido às alergias.

A Farmácia Sant’Ana dispõe de profissionais com competência para avaliar corretamente os diversos tipos de afeções e com conhecimento relativamente aos produtos de dermocosmética para que possam dispensar o produto mais conveniente para cada afeção.

Em anexo encontra-se uma lista indicativa por categorias ou modos de apresentação de produtos cosméticos. (Anexo X) [25]

8.2. Produtos dietéticos para alimentação especial

Estes são produtos regulados pelo Gabinete de Planeamento e Políticas (GPP) do Ministério da Agricultura, do desenvolvimento Rural e das Pescas, tal como está descrito no Decreto-lei n.º 74/2010, de 21 de junho. [26]

Ainda neste decreto, o conceito «Alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos» está definido como sendo uma categoria de géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial, sujeitos a processamento ou formulação especial, com vista a satisfazer as necessidades nutricionais de pacientes e para consumo sob supervisão médica, destinando -se à alimentação exclusiva ou parcial de pacientes com capacidade limitada, diminuída ou alterada para ingerir, digerir, absorver, metabolizar ou excretar géneros alimentícios correntes ou alguns dos nutrientes neles contidos ou seus metabólicos, ou cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares que não géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial ou por uma combinação de ambos.⁴

Estes produtos de alimentação especial satisfazem as necessidades nutricionais das seguintes categorias de pessoas:

- a) Pessoas cujo processo de assimilação ou cujo metabolismo se encontram perturbados;
- b) Pessoas que se encontram em condições fisiológicas especiais e que, por esse facto, podem retirar benefícios especiais de uma ingestão controlada de determinadas substâncias contidas nos alimentos;
- c) Lactentes com crianças de pouca idade, em bom estado de saúde;

A Farmácia Sant'Ana dispõe de uma variedade de produtos desta gama, produtos estes que satisfazem as necessidades dos utentes que habitualmente dispõe dos serviços da farmácia.

Algum produto desta gama que não se encontre, no imediato, disponível na farmácia é facilmente encomendado junto dos fornecedores.

O Despacho n.º 14319/2005 estabeleceu os produtos dietéticos que são indicados para satisfazer as necessidades nutricionais dos doentes com erros congénitos no metabolismo. [27] Esses produtos encontram-se numa lista disponível no *site* da Direção Geral de Saúde (DGS), atualizada anualmente ou sempre que tal se justifique.

Tais produtos são dispensados com a comparticipação de 100% desde que sejam prescritos no Instituto de Genética Médica Dr. Jacinto Magalhães (IGM) ou nos centros de tratamento de hospitais protocolados com o anterior instituto.

8.3. Produtos dietéticos infantis

A Organização Mundial de Saúde (OMS), encoraja o aleitamento materno em exclusivo durante os primeiros 6 meses de idade assim como o seu prolongamento durante o maior período

possível de tempo pois são várias as suas vantagens quer a curto quer a longo prazo. O aleitamento materno previne infeções gastrointestinais, respiratórias e urinárias, protege de alergias e promove uma melhor adaptação a outros alimentos, a longo prazo o aleitamento pode estar associado à prevenção de linfomas e diabetes. Sendo assim, deve o farmacêutico incentivar à amamentação sempre que uma utente apresente o desejo de deixar de alimentar a criança desta forma. Deve salientar e dar a conhecer os vários benefícios da amamentação para a saúde e para o aumento da relação afetiva da mãe para com o filho.

Na Farmácia Sant'Ana encontram-se diversas gamas de leites infantis, ajustando-se às necessidades dos bebés: [28]

- Leite para latentes: que proporciona uma nutrição completa para o bebé, desde o nascimento, elaborado com proteínas inteiras ou parcialmente hidrolisadas (hipoalergénicas);
- Leite de transição: que constitui um complemento lácteo da alimentação diversificada do bebé, a partir dos 6 meses, elaborado com proteínas inteiras ou parcialmente hidrolisadas (hipoalergénicas);
- Fórmulas especiais para tratamento dietético: tratam-se de leites que reúnem características particulares para resposta a diferentes necessidades específicas, como a prematuridade, intolerâncias alimentares e determinadas alergias. Por se tratarem de leites destinados para tratamento, a sua utilização deverá ser sempre feita sob supervisão de um profissional de saúde.

Existem ainda outras gamas de leites destinados a corrigir diversas funções, sendo estes identificados nas respetivas embalagens pelas seguintes sílabas: “AR” de anti regurgitante, “AO” de anti obstipante, “AD” de anti diarreico e “HA” de hipoalérgico”. Encontra-se ainda discriminado nas embalagens, as idades para as quais os leites são aconselhados.

Os boiões e farinhas são aconselhados para alimentação complementar, ou seja alimentos para além do leite, estes tendem a proporcionar um equilíbrio nutricional adequada ao desenvolvimento da criança. Convém salientar que as farinhas não lácteas devem ser preparadas com leite e as lácteas com água.

O Decreto-Lei n.º 53/2008 [29], de 25 de março estabelece o regime jurídico aplicável aos géneros alimentícios para utilização nutricional especial que satisfaçam os requisitos específicos relativos aos latentes e crianças de pouca idade saudáveis e destinados a latentes em fase de desmame e a crianças de pouca idade em suplemento das suas dietas e ou adaptação progressiva à alimentação normal enquanto que o Decreto-Lei n.º 217/2008 [30], de 11 de novembro estabelece o regime jurídico aplicável às formulas para latentes e às formulas de transição destinadas a latentes saudáveis.

8.4. Produtos fitoterapêuticos e suplementos nutricionais

A palavra Fitoterapia deriva dos termos gregos “Phyton”, que significa vegetal e “Therapeia”, que significa terapia, consistindo no tratamento de uma doença, situação ou distúrbio fisiológico através do uso de plantas.

A OMS define fitoterapia como aquela que utiliza preparações à base de plantas produzidas sujeitando os materiais de origem vegetal à extração, fracionamento, purificação, concentração, ou processos físicos ou biológicos. Os produtos fitoterapêuticos podem conter excipientes, ou ingredientes inertes, adicionados aos ingredientes ativos. [31]

A Farmácia Sant’Ana dispõe de uma ampla gama de produtos fitoterapêuticos, tendo estes diversas finalidades. O aumento da concentração e energia, a redução da pressão arterial, colesterol e glicémia e o emagrecimento são os motivos que levam mais os utentes a dirigirem-se à farmácia à procura de produtos fitoterapêuticos.

Durante o meu estágio, vários utentes requisitaram este tipo de produtos, para os quais eu prestei alguns aconselhamentos acerca dos mesmos, depois de informação prévia acerca do perfil farmacológico e farmacoterapêutico do utente em questão.

8.5. Medicamentos de uso veterinário

Tal como disposto no Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de julho [32], alterado pelo Decreto-Lei n.º 314/2009 de 28 de outubro [33], medicamentos de uso veterinário podem ser definidos como toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico - veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas.

A Direção Geral de Veterinária (DGV) tem, sobre estes produtos, um papel fulcral no seu controlo, farmacovigilância, AIM, alterações e renovações, fabrico, importação, exportação, distribuição, comercialização, rotulagem, informação e publicidade.

Na Farmácia Sant’Ana, os produtos de uso veterinário estão armazenados na área de atendimento ao público, excluindo aqueles que necessitam de conservação do frio.

Há uma grande procura destes produtos, principalmente de vacinas, antiparasitários externos e internos e anticoncecionais.

Durante o meu estágio tive ainda a oportunidade de assistir a uma formação, por parte de um Delegado de Informação Médica, acerca da linha de produtos Frontline®.

8.6. Dispositivos médicos

Pode definir-se dispositivo médico como qualquer instrumento, aparelho, equipamento, material ou outro artigo, utilizado isolada ou conjuntamente, incluindo os suportes lógicos necessários para o seu bom funcionamento, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, e seja destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de diagnóstico, prevenção, monitorização, tratamento ou palição de uma doença, de uma lesão ou deficiência, estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico e controlo da concepção. [34]

A Autoridade Competente nacional atua em nome do seu governo assegurando que as diretivas comunitárias são implementadas no seu país.

Neste contexto, o INFARMED, autoridade competente nacional para a área dos dispositivos médicos, deverá assegurar que estes satisfazem os requisitos legais, não comprometendo a saúde e segurança dos doentes, dos utilizadores e de terceiros conforme estabelecido nas diretivas europeias relativas a estes produtos.

Os dispositivos médicos abrangidos pela Diretiva 93/42/CEE, na sua atual redação para o direito nacional pelo Decreto-Lei n.º145/2009 de 17 de junho [35] estão divididos em diferentes classes de risco, risco esse que é calculado tendo em conta fatores como duração de contacto com o corpo humano, invasibilidade do corpo humano, anatomia afetada pela utilização e riscos potenciais decorrentes da concepção técnica e do fabrico. Essas classes de risco podem ser consultadas no *site* do INFARMED, bem como os produtos inseridos em cada uma das categorias:

- Dispositivos médicos de classe I - baixo risco
- Dispositivos médicos de classe IIa - médio risco
- Dispositivos médicos classe IIb - médio risco
- Dispositivos médicos classe III - alto risco

9. Outros cuidados de saúde prestados ao utente na Farmácia Sant'Ana

A Farmácia Sant'Ana oferece aos seus utentes a hipótese de controlarem a sua saúde, mediante a medição de diversos parâmetros: IMC, peso, altura, índice de gordura, pressão arterial, glicémia, triglicéridos, colesterol total e ritmo cardíaco.

A maioria dessas medições é realizada na sala de atendimento personalizado, provida das condições de privacidade adequadas a um diálogo com o utente no sentido de um correto aconselhamento sobre algumas medidas farmacológicas ou de estilo de vida que possam ser

úteis para a melhoria da condição dos utentes e de luminosidade e temperatura adequadas a uma correta medição.

Outras medições como IMC, peso, altura e pressão arterial, podem ser realizadas na sala área de atendimento ao público na balança eletrónica.

Os resultados de todas as medições realizadas na farmácia são registadas e ficam armazenadas na farmácia para controlo interno e para monitorização terapêutica dos utentes, aos quais é ofertado um cartão onde ficam igualmente registadas as suas próprias medições.

9.1. Medição da glicémia

A determinação da glicémia é fundamental para o controlo da diabetes e para identificar precocemente indivíduos com diabetes, de modo a prevenir ou a atrasar as complicações da doença.

Este teste é feito na farmácia a partir de uma amostra de sangue capilar total, obtida facilmente por picada no dedo e o seu resultado é obtido rapidamente. O utente deve estar preferencialmente em jejum para que não haja enviesamento dos resultados. Antes de se proceder à punção, as mãos do utente são lavadas com água e sabão e desinfetadas com álcool a 70°. O álcool deve evaporar totalmente para não interferir com os resultados do teste. O sangue é colhido da parte lateral de um dos dedos, não sendo recomendado o indicador nem o polegar, para a tira de teste que será colocada no dispositivo de medição de glicémia para obtenção dos valores. Depois do teste realizado e dos valores, data, hora e aparelho utilizado registados, o material utilizado (tiras lancetas, luvas e algodões) é descartado para contentores apropriados para o efeito. O processo termina quando o resultado é interpretado pelo farmacêutico e são dadas medidas de estilo de vida e farmacológicas em conformidade com a situação.

Tabela 8 - Valores de referência da glicémia capilar

Classificação de acordo com o valor de glicémia capilar em jejum	Glicémia capilar em jejum (mg/dL)	Classificação de acordo com o valor de glicémia capilar pós-prandial	Glicémia capilar pós-prandial (mg/dL)
Baixo	<70	Normal	<140
Normal	70 - 109		
Anomalia de glicémia em jejum	110 - 125	Elevado	≥140
Elevado	≥126		

9.2. Medição da pressão arterial

Como já dito anteriormente, a Farmácia Sant'Ana oferece aos seus utentes a hipótese de medirem a sua pressão arterial de duas formas. Esta pode ser então feita, na sala de

atendimento personalizado, com as devidas condições de privacidade ou então também pode ser realizada na área de atendimento ao público, na balança eletrónica.

Apesar de, mesmo na área de atendimento ao público, os utentes poderem usufruir de acompanhamento e aconselhamento farmacêutico, é preferível que esta medição seja realizada na sala de atendimento de personalizado, que proporciona um ambiente mais sossegado, preferível para uma maior confiança na medição da pressão arterial.

Para uma correta medição da pressão arterial, é necessário ter em conta os seguintes pontos:

- A primeira vez que se faz a medição a um utente, deve-se fazê-la nos dois braços a fim de se selecionar o braço de referência, que é aquele em que a pressão arterial é mais elevadas. Em medições posteriores, deve o utente lembrar-se de qual é o seu braço de referência;
- O utente deve-se sentar calmamente numa cadeira durante 5 minutos, com os pés no chão e o braço deve estar estendido sobre uma mesa ao nível do coração.
- Cafeína, exercício e o tabaco devem ser evitados pelo menos nos 30 minutos que antecedem a medição.
- Durante a medição, o utente deve manter-se sossegado

Na tabela seguinte (Tabela 9) encontram-se os valores de referência da pressão arterial.

Tabela 9 - Classificação dos valores da pressão arterial

Categoria	Pressão arterial sistólica (mmHg)		Pressão arterial diastólica (mmHg)
Ideal	<120	e	<80
Normal	120 - 129	e/ou	80 - 84
Normal Alto	130 - 139	e/ou	85 - 89
Hipertensão Estádio 1	140 - 159	e/ou	90 - 99
Hipertensão Estádio 2	≥ 160	e/ou	≥ 100

9.3. Antropometria

Na área de atendimento ao público da Farmácia Sant'Ana encontra-se então a balança eletrónica quem, para além de medir a tensão arterial, mede também o peso, altura (calculando, automaticamente o IMC). Depois de terminadas as medições, é emitido um talão resumo com todas as medições efetuadas pelo utente.

Todas estas medições podem ser, também realizadas no gabinete de atendimento personalizado. Em ambas, (tanto na área de atendimento ao público, como no gabinete de atendimento personalizado), o utente é acompanhado de um farmacêutico que auxilia, na medição, na interpretação dos resultados e conversa com o utente acerca do que este pode fazer para os melhorar, caso necessário. Também se realizam, caso solicitadas, e apenas no gabinete de atendimento personalizado, medições dos perímetros da cintura e da anca.

9.4. Medição dos triglicéridos e colesterol

Os triglicéridos e o colesterol elevados são um fator de risco cardiovascular, pelo que a determinação dos mesmos é fundamental como medida de controlo e para identificação precoce de indivíduos com risco de doença cardiovascular.

A determinação dos triglicéridos, na farmácia, é efetuada a partir de uma amostra de sangue capilar total, obtido facilmente por picada do dedo.

Na Farmácia Sant'Ana, para medir os triglicéridos, utiliza-se o aparelho de bancada *Reflotron Plus*, um aparelho capaz de obter medições fiáveis de vários parâmetros bioquímicos, como triglicéridos, colesterol total, glicémia, entre outros.

Para medição dos triglicéridos é importante recomendar que esta determinação seja efetuada após um jejum de 12 horas uma vez que os níveis de triglicéridos no plasma variam ao longo do dia.

O valor ideal para os triglicéridos deve ser inferior a 150 mg/dL, sendo que as situações indicadas abaixo podem levar a um aumento dos valores dos triglicéridos:

- Alcoolismo;
- Hiperlipidémia familiar;
- Hipotireoidismo;
- Hiperuricémia;
- Dieta pobre em proteínas e rica em hidratos de carbono;
- Diabetes descompensada;
- Síndrome nefrótica;
- Pancreatite;
- Hepatite viral;
- Obesidade;
- Gravidez;

A determinação do colesterol é fundamental, de igual forma, como medida de controlo e para identificação precoce de indivíduos com risco de doença cardiovascular.

A hipercolesterolemia é assintomática, silenciosa e instala-se ao longo de anos e quando os primeiros sintomas surgem já a doença aterosclerótica tem um grande período de evolução, tal como acontece também com a HTA (hipertensão arterial) e a diabetes.

A determinação do colesterol é efetuada na farmácia a partir de uma amostra de sangue capilar total, facilmente obtido através de picada no dedo. Estas podem ser efetuadas a qualquer hora do dia, dado que a ingestão de alimentos influencia apenas ligeiramente os valores.

Os valores de referência do colesterol total devem estar abaixo de 190 mg/dL, enquanto que o colesterol HDL deve ser, para mulheres superiores a 46 mg/dL e para homens superiores a 40 mg/dL. Quanto ao colesterol LDL deve apresentar valores inferiores a 115 mg/dL.

As seguintes situações podem justificar um valor elevado de colesterol total:

- Hipercolesterolemia familiar;
- Cirrose biliar;
- Alcoolismo;
- Hipotireoidismo;
- Hiperpituitarismo;
- Síndrome nefrótica;
- Diabetes;
- Extração dos ovários;
- Gravidez;

9.5. Administração de injetáveis

Na Farmácia Sant'Ana podem ser administradas vacinas que estejam fora do plano nacional de vacinação. Esta apenas pode ser efetuada por pessoal especializado, como são os farmacêuticos com o curso de vacinação devidamente creditado e a enfermeira da farmácia.

9.6. Consultas de nutrição

A Farmácia Sant'Ana dispõe de uma técnica de Nutrição. Os utentes da farmácia Sant'Ana podem usufruir das consultas de nutrição sempre que as solicitem ou então, podem ser sugeridas pelos farmacêuticos, caso se verifique a necessidade de acompanhamento do utente por parte de alguém mais especializado.

São vários os utentes que pretendem usufruir das consultas de nutrição, tanto para controlo de peso, como para correção de alguns parâmetros metabólicos, em que uma alimentação saudável constitui um papel preponderante.

10. Preparação de medicamentos

Entre outras funções, incumbe à profissão farmacêutica prover medicamentos à população, responsabilidade que inclui, naturalmente, a sua preparação.

São essencialmente três as razões que justificam a preparação de medicamentos e a manipulação extemporânea individualizada: aplicação cutânea; adequação de uma dose destinada a uso pediátrico e utilização em grupos de doentes em que as condições de administração ou a farmacocinética se encontrarem alteradas.

10.1. Medicamento manipulado

Segundo a portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, um medicamento manipulado é definido como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”. [36]

A prescrição e a preparação de medicamentos manipulados são regulamentadas pelo Decreto-lei n.º 95/2004, de 22 de Abril, enquanto, por sua vez, a Portaria n.º 769/2004, de 2 de Junho, aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina. [37, 38]

10.2. Matérias-primas

Matéria-Prima é definida, segundo Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho, como “toda a substância ativa, ou não, que se emprega na preparação de um medicamento, quer permaneça inalterável quer se modifique ou desapareça no decurso do processo”. [36]

O tipo de matérias-primas presentes na farmácia vai depender das requisições feitas pelos utentes da farmácia e a sua receção e armazenamento obriga a cuidados por parte dos profissionais das farmácias.

Devem obedecer às exigências da respetiva monografia inscrita na Farmacopeia Portuguesa ou nas farmacopeias de outros Estados membros da Comunidade Europeia e devem ser adquiridas, preferencialmente, a fornecedores que oferecem confiança e garantia de boa qualidade, sendo acompanhadas pelo respetivo boletim de análise e ficha de segurança. O boletim de análise, que serve de garantia que estão conforme os ensaios exigidos pela farmacopeia, inclui indicação do número do lote da matéria-prima. Todas as embalagens originais, bem como aquelas para as quais a matéria-prima foi transferida, devem conter um rótulo que indique: identificação da matéria-prima, identificação do fornecedor, número do lote, condições de conservação, precauções de manuseamento e prazo de validade.

10.3. Material de laboratório

A Deliberação n.º 1500/2004, 7 de Dezembro [39] aprova uma lista de equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados. De acordo com a mesma, o material é:

- Alcoómetro;
- Almofarizes de vidro e porcelana;
- Balança de precisão sensível ao miligrama;
- Banho de água termostaticado;
- Capsulas de porcelana;
- Copos de várias capacidades;

- Espátulas metálicas e não metálicas;
- Funis de vidro;
- Matrasses de várias capacidades;
- Papel de filtro;
- Papel indicador de pH universal;
- Pedra para preparação de pomadas;
- Pipetas graduadas de várias capacidades;
- Provetas graduadas de várias capacidades;
- Tamises FPM, com abertura de malha 180 µm e 355 µm (com fundo e tampa);
- Termómetro;
- Vidros de relógio;

10.4. Preparação de manipulados

No decorrer do meu estágio, tive a oportunidade tanto de observar como de proceder à preparação de medicamentos manipulados. Este procedimento é efetuado no laboratório da farmácia, devidamente equipado, tanto a nível de matérias-primas, como a nível de material de laboratório, instalações do mesmo e suporte bibliográfico necessário (Formulário Galénico e a Farmacopeia).

A preparação de medicamentos manipulados segue as boas práticas de preparação, cumprindo uma série de normas referentes a: [36]

- Pessoal
- Instalações e equipamentos
- Documentação
- Matérias-Primas
- Materiais de embalagem
- Manipulação
- Controle de qualidade
- Rotulagem

Antes de iniciar a preparação de um medicamento manipulado, é o farmacêutico deve assegurar-se: [36]

- Da segurança do medicamento no que respeita às dosagens das substâncias ativas e inexistência de incompatibilidades e interações que ponham em causa a ação do medicamento e a segurança do doente;
- Que a área de trabalho se encontra limpa e que não existem outros produtos ou documentos não relacionados com o medicamento a preparar;
- Que são respeitadas as condições ambientais eventualmente exigidas pela natureza do medicamento a preparar;

- Que estão disponíveis todas as matérias-primas, corretamente rotuladas e com prazos de validade em vigor, bem como os equipamentos necessários à preparação, os quais devem apresentar-se em bom estado de funcionamento e de limpeza;
- Que estão disponíveis os documentos necessários para a preparação do medicamento;
- Que estão disponíveis os materiais de embalagem destinados ao acondicionamento do medicamento preparado;
- Que a incorporação de matérias-primas e de materiais de embalagem nos medicamentos manipulados seja realizada de modo a cumprir a regra de que se utilizam primeiro aqueles cuja validade caduca primeiro;

Durante a preparação é preenchida e rubricada pelo farmacêutico responsável, uma ficha de preparação relativa ao medicamento manipulado. Nessa ficha consta, tal como indicado na portaria n.º 594/2004 de 2 de junho [34]:

- A denominação do medicamento manipulado;
- O nome e morada do doente, no caso de se tratar de uma fórmula magistral ou de uma preparação efetuada e dispensada por iniciativa do farmacêutico para um doente determinado;
- O nome do prescriptor (caso exista);
- O número de lote atribuído ao medicamento preparado (que na farmácia Sant'Ana corresponde à data de preparação);
- A composição do medicamento, indicando as matérias-primas e as respetivas quantidades usadas, bem como os números de lote;
- A descrição do modo de preparação;
- O registo dos resultados dos controlos efetuados;
- A descrição do acondicionamento;
- A rubrica e a data de quem preparou e de quem supervisionou a preparação do medicamento manipulado para dispensa ao doente;

Depois de devidamente preparado, controlado e colocado em recipiente adequado, este é rotulado. No respetivo rótulo surgem várias informações importantes e necessárias para o utente:

- Nome do doente (quando é uma fórmula magistral);
- Fórmula do medicamento manipulado prescrita pelo médico;
- Número de lote atribuído ao medicamento preparado;
- Prazo de validade;
- Condições de conservação do medicamento preparado;
- Instruções especiais, eventualmente indispensáveis para a utilização do medicamento, como, por exemplo, «agite antes de usar», «uso externo» (em fundo vermelho);
- Via de administração;
- Posologia;

- Identificação da farmácia e do diretor técnico.

O último passo é registar a quantidade e quais as matérias-primas utilizadas, na ficha de matérias-primas.

Para o cálculo do prazo de validade do medicamento manipulado, as regras a serem aplicadas são as constantes no Formulário Galénico Português:

- Preparações líquidas não aquosas e preparações sólidas: se substância ativa é um produto industrializado deve definir-se como prazo de validade 25% do tempo que é recomendado na cartonagem. O prazo de validade não deve ser superior a 6 meses.
- Preparações líquidas com água (preparadas com substâncias ativas no estado sólido): o produto deve ser conservado no frigorífico e o prazo de validade não deverá ser superior a 14 dias.
- Restantes preparações (preparações semissólidas): o prazo de validade deve corresponder à duração do tratamento mas nunca superior a 30 dias.

10.5. Cálculo do preço

O cálculo do PVP foi efectuado segundo o regime de preços de venda ao público dos medicamentos manipulados (Portaria nº 769/2004, de 1 de Julho) [38]:

- **Valor das matérias-primas**

[(preço de x comprimidos de INDERAL (propanolol) s/IVA)+(preço de x ml de xarope de sacarose s/IVA) + (outras matérias primas)]

- **Valor dos honorários**

O cálculo dos honorários da preparação tem por base um fator (F), cujo valor é atualizado anualmente e divulgado pelo INE (Instituto Nacional de Estatística). Os honorários são ainda calculados consoante as formas farmacêuticas e as quantidades preparadas.

- **Valor dos materiais de embalagem**

São determinados pelo valor de aquisição (s/IVA) multiplicado por 1,2.

O PVP resulta da aplicação da fórmula:

(Valor das matérias-primas + Valor dos honorários + Valor dos materiais de embalagem) x 1,3
acrescido do valor de IVA (neste caso, 6%).

10.6. Preparações

Como já referi anteriormente, durante o meu estágio na farmácia Sant'Ana, tive a oportunidade de realizar, para além das preparações extemporâneas, vários xaropes de propanolol.

Preparações extemporâneas de medicamentos, como é o caso de alguns antibióticos para administração a crianças, foi uma tarefa que desempenhei frequentemente. Nestes casos, o antibiótico, por exemplo, encontra-se em pó devido à sua instabilidade e é apenas preparada a sua suspensão para administração no momento da dispensa. Caso a suspensão seja preparada na farmácia, é utilizada água purificada para esta finalidade, não obstante, caso o utente prefira preparar o medicamento em sua casa, o farmacêutico deve transmitir toda a informação necessária para tal, como a necessidade de inicialmente agitar o frasco para desagregar o pó e de utilizar água mineral para proceder à preparação da suspensão. Após a reconstituição, a suspensão deve ser conservada no frigorífico e deve ser agitada antes de cada administração, para garantir a máxima homogeneidade e minimizar erros de dosagem, sendo que possui um prazo de validade máximo de 14 dias. Estas últimas informações devem ser prestadas ao utente, devendo o farmacêutico garantir que o utente as apreendeu corretamente.

Nos casos em que, na receita médica vêm prescritas duas embalagens, após fazer o cálculo da duração do tratamento, pode optar-se por preparar apenas uma embalagem no sentido de não pôr em causa as propriedades da outra embalagem, que será preparada apenas quando for necessária.

O xarope de propanolol é o manipulado mais preparado na farmácia Sant'Ana, sendo dispensado para mais do que um utente da mesma. A necessidade desta preparação advém do facto de não existir no mercado nenhuma preparação farmacêutica de propanolol com a dosagem adequada para populações pediátricas. A sua preparação envolve os passos já referidos anteriormente, nomeadamente a verificação do estado de limpeza do material, garantir que o meio ambiente fica o mais asséptico possível com vista a uma menor contaminação do xaropes pelo ambiente, a preparação é feita sempre com luvas, touca e máscara, todo o material é passado por álcool antes e depois da preparação, a folha de preparação é rubricada passo a passo, e validada pelo farmacêutico responsável.

11. Contabilidade e gestão

11.1. Processamento do receituário e faturação

A maioria dos medicamentos dispensados numa farmácia comunitária é comparticipada, ou seja, o valor pago pelo utente resulta da diferença entre o PVP total do medicamento e a

comparticipação cedida por um organismo específico, ou por vários, caso haja complementaridade na participação.

Para que se verifique o reembolso das respetivas participações à farmácia é necessário que se efetue corretamente o tratamento mensal do receituário, seguindo uma série de passos.

Em primeiro lugar, depois do aviamento de cada receita, o operador verifica com cuidado se este foi efetuado corretamente. Com vista a minimizar o viés, na Farmácia Sant'Ana tem-se como procedimento interno, o hábito de cruzar as receitas para que estas sejam revistas por um operador que não as aviou. Depois de revistas pelo segundo operador, estas são carimbadas, assinadas e datadas. Mais tarde, as receitas são ainda revistas uma última vez pela Dra. Paula.

Posteriormente, todo o volume de receituário é dividido por organismo e por lotes (cada lote contendo 30 receitas) e organizado por ordem numérica do número de receita. Estas informações estão presentes no verso da receita, uma vez que, no momento da dispensa de um MSRM, o sistema informático, atribui a cada receita um lote, e o número a que pertencem dentro do lote, consoante o organismo a que pertence.

Depois de completo e conferido, é impresso com auxílio do sistema informático, um verbete identificativo do lote que é carimbado e anexado ao mesmo. No verbete encontram-se as seguintes informações:

- Nome da farmácia;
- Código da farmácia (atribuído pelo INFARMED);
- Mês e ano da respetiva faturação;
- Código e nome do organismo que participa;
- Tipo e número sequencial de lote, no total de lotes entregues no mês;
- Quantidade de receitas e etiquetas;
- Valor total do lote paga pelos utente e valor a pagar pela entidade;

No final de cada mês é ainda necessário proceder-se ao fecho dos lotes para que se inicie uma nova série no mês seguinte.

Depois de reunidos todos os lotes de cada organismo são emitidos e anexados mais dois documentos que acompanham o receituário: a relação resumo dos lotes (onde constam informações como o valor de cada lote, o valor total pago pelo utente nas várias dispensas e o valor a receber em participações) e a fatura mensal (que corresponde ao valor total a receber por cada organismo).

Todos estes documentos (fatura mensal, relação resumo de lotes, verbetes identificativos de lotes e receitas médicas) são enviados até ao dia 10 do mês seguinte, a não ser que seja fim-de-semana ou feriado, passando, nestas situações para o dia útil seguinte.

Os documentos que dizem respeito ao SNS são enviados pelo correio para o Centro de Conferência de Faturas, onde cada receita é analisada e pode ser ou não aceite. No que respeita às receitas rejeitadas, são devolvidas à farmácia acompanhadas de um documento onde está esclarecido o motivo da devolução. A farmácia analisa minuciosamente cada receita devolvida, e caso alguma possa ser corrigida é incluída no receituário do mês seguinte. Quanto às receitas que não podem ser retificadas, a comparticipação não é devolvida à farmácia passando a constituir prejuízo.

Os documentos referentes a outras entidades são enviados para a ANF que posteriormente os reenvia para a entidade responsável (EDP, Caixa, Caixa Geral de Depósitos, SAMS, entre outros).

Durante o meu estágio foi-me incumbida a tarefa de rever receitas (sem as assinar, carimbar ou datar), organizar as mesmas para as enviar e analisar as devolvidas à farmácia.

11.2. Documentos contabilísticos

O estágio na farmácia comunitária possibilitou-me lidar com vários documentos contabilísticos, nomeadamente:

- **Fatura:** documento comercial que justifica a venda de produtos. Tem em detalhe os produtos comprados e enviados pelo fornecedor. Apresenta os dados do fornecedor, da farmácia, data e hora de envio, número da fatura, produtos (com código, quantidade enviada, PVP, PVF, PVA e IVA), total da fatura. Este permite a atualização dos preços e a conferência da encomenda, através da comparação do que foi faturado com o que realmente chega à farmácia.
- **Recibo:** emitido com o objetivo de comprovar algum pagamento efetuado. No ato da dispensa de qualquer produto na farmácia é sempre emitido um recibo ao utente.
- **Nota de devolução:** documento que deve acompanhar o produto a devolver. Tem informações como as características do produto e a razão da devolução. A entidade transportadora deve também fazer-se acompanhar de uma cópia deste documento para o caso de se deparar com alguma fiscalização.
- **Nota de crédito:** documento comprovativa da devolução de crédito por parte de um vendedor, ao seu comprador. Contém informações acerca de quantidades, preços e formas de pagamento acordados entre o vendedor e o comprador, para produtos que o comprador não pagou, não recebeu ou devolveu. Pode também ser emitida no caso de mercadorias danificadas, erros ou desajustes. Contém: código, data, dados do comprador e vendedor, condições de pagamento, produtos com respetivo preço e quantidades e total do crédito. Normalmente pode ter ainda o número da fatura original e o motivo pelo qual foi emitida.
- **Inventário:** contagem e verificação dos produtos em *stock*.

- **Balancete:** É uma técnica utilizada pelos responsáveis da contabilidade onde consta a soma dos débitos e créditos de cada transação e respetivos saldos. No final o débito terá de ser igual ao crédito e deste modo se verifica se os lançamentos a débito e a crédito foram realizados corretamente.

A contabilidade deve conter sempre os documentos originais, que devem ser guardados durante 3 anos na farmácia.

11.3. Incidência fiscal

Tratando-se uma farmácia também de uma atividade profissional, torna-se evidente que esteja igualmente sujeita a mecanismos fiscais. Na Farmácia Sant'Ana, estes encontram-se maioritariamente a cargo do Sr. Abrantes, contabilista da farmácia.

O IRS (Imposto sobre o Rendimento de pessoas Singulares) é o imposto que incide sobre os rendimentos das pessoas singulares ou do agregado familiar, caso exista. Anualmente, cada singular (ou agregado familiar) apresenta as despesas efetuadas anualmente, no caso da farmácia, as despesas de saúde, e através dessas despesas, pode reaver parte do valor descontado dos seus rendimentos. Os produtos com IVA a 6% podem todos entrar para os encargos, enquanto os produtos com IVA a 23% apenas podem ser deduzidos caso tenham a respetiva receita médica anexada.

O IVA (Imposto sobre o Valor Acrescentado) é pago pelo consumidor final, o utente. A farmácia paga o IVA dos produtos aos fornecedores, no entanto este também é pago pelos utentes no ato de venda. No final de cada trimestre, ou ano, a farmácia faz o balanço do IVA recebido pelos utentes e do IVA pago aos fornecedores, sendo que, se este balanço for positivo, a farmácia terá de devolver ao Estado o valor do IVA em excesso mas, pelo contrário, se o balanço for negativo, o Estado reembolsa a diferença em falta.

O IRC é o imposto de rendimento de pessoas coletivas e é calculado com base no rendimento gerado pela farmácia durante o ano.

12. Conclusão

Este estágio em farmácia comunitária permitiu-me acima de tudo integrar e desenvolver e aplicar à sociedade, muitos dos conhecimentos adquiridos ao longo dos cinco anos de estudo no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Permitiu-me também aperceber-me mais da realidade que nos rodeia, de utentes que necessitam de profissionais de saúde com competência, ética e profissionalismo e do trabalho que é necessário desenvolver para implementar no mundo prático o conceito de equipa

multidisciplinar, pois só levando isto a cabo e evitando desavenças entre classes de saúde é que podemos contribuir para um SNS melhorado.

Na Farmácia Sant'Ana encontrei uma equipa de profissionais com a qual me identifico, pessoal e profissionalmente, que me ajudaram imenso no sentido de superar os receios que tinha tanto em aplicar praticamente todos os conhecimentos teóricos adquiridos durante o curso como em confrontar a comunidade que se desloca à farmácia diariamente com a qual, muito possivelmente, irei lidar no meu futuro.

Termino, portanto, este estágio, com um balanço final bastante positivo reconhecendo que, apesar de ter cimentado bastantes conhecimentos, passei a admitir ainda mais vincadamente que a formação contínua é extremamente necessária e não deve ser dispensada por nenhum profissional da área da saúde.

13. Referências bibliográficas

1. Conselho Nacional da Qualidade. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). 3a ed. 2009.
2. Deliberação n.º2473/2007, de 28 de novembro. Aprova os regulamentos sobre áreas mínimas das farmácias de oficina e sobre os requisitos de funcionamento dos postos farmacêuticos móveis. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso
3. Decreto-Lei n.º307/2007, de 31 de agosto. Regime jurídico das farmácias de oficina. INFARMED, Gabinete Jurídico Contencioso.
4. Decreto-Lei n.º176/2006, de 30 de agosto. Estatuto do Medicamento. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso.
5. Decreto-Lei n.º15/93, de 22 de janeiro. Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso
6. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED). Saiba mais sobre: Psicotrópicos e estupefacientes. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA_MAI_SOBRE/SAIBA_MAI_ARQUIVO/22_Psicotropicos_Estupefacientes.pdf [acedido a: 23.03.2013].
7. Decreto-Lei n.º112/2011, de 29 de novembro. Ministério da Economia e do Emprego. Diário da República, 1.ª série, N.º 229, em 29 de novembro de 2011
8. Portaria n.º 141-A/2010, de 7 de outubro. Estabelece uma dedução a praticar sobre os preços de venda ao público máximos autorizados dos medicamentos de uso humano participados.
9. Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos, aprovado pelo Decreto-Lei n.º 288/2001, de 10 de Novembro. Título II - Exercício da atividade farmacêutica, (Outubro 2001).
10. VALORMED: Os medicamentos fora de uso também têm remédio. Disponível em: http://www.valormed.pt/index.php?option=com_content&view=article&id=26&Itemid=96 [acedido a: 15.06.2013].
11. World Health Organization (WHO). The Importance of Pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. 2002.
12. Despacho n.º15700/2012. Ministério da Saúde. Diário da República, 2.ª série, N.º 238, em 10 de dezembro de 2012.

13. Deliberação n.º173/CD/2011, de 28 de novembro. Actualiza as tabelas n.ºs 1 e 2 da Portaria n.º 1471/2004, de 21 de Dezembro, nos termos que constam do anexo à presente deliberação, que desta faz parte integrante.
14. Portaria n.º137-A/2012, de 11 de maio. Ministério da Saúde. Diário da República, 1.ª série, N.º 92, em 11 de maio de 2012.
15. Despacho n.º13381/2012, de 12 de outubro. Ministério da Saúde. Diário da República, 2.ª série, n.º 198, de 12 de outubro de 2012. Determina algumas disposições referentes à utilização dos modelos de vinhetas.
16. Despacho n.º4322/2013, de 25 de março. Ministério da Saúde. Diário da República, 2.ª série, n.º 59, de 25 de março de 2013. Determina algumas disposições referentes à utilização dos modelos de vinhetas. Estabelece as condições para o desenvolvimento de experiências-piloto de completa desmaterialização do circuito de prescrição dispensa e conferência de medicamentos.
17. Ofício Circular n.º 1162/2013 da ANF, Despacho n.º 15700/2012, de 12 de dezembro. Novo modelo de receita - alterações à impressão no verso a partir de 01/04/2013, (março 2013).
18. Decreto Regulamentar n.º61/94, de 12 de Outubro. Regulamenta o Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso
19. Ofício Circular n.º 5832/2012 da ANF, Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de Maio - Prescrição e dispensa de medicamentos contendo substâncias estupefacientes e psicotrópicas, (junho 2012).
20. Ofício Circular n.º 100/2013 da ANF, Registos de psicotrópicos e estupefacientes. Envio de entradas e balanço., (janeiro 2013).
21. Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio. Ministério da Saúde. Diário da República, 1.ª série, N.º 93, em 13 de maio de 2010
22. Ofício Circular n.º 1177/2013 da ANF, Migração para o SNS dos encargos das entidades públicas com medicamentos, (março 2013).
23. Despacho n.º 8637/2002, de 20 de Março, Cria o Grupo de Consenso sobre Automedicação e aprova a lista de indicações passíveis de automedicação, (março 2002).
24. Despacho n.º 17690/2007, de 23 de Julho, Revoga o anexo ao despacho n.º 2245/2003, de 16 de Janeiro - lista das situações de automedicação, (julho 2007).
25. Decreto-Lei n.º189/2008., de 24 de novembro. Ministério da Saúde. Diário da República, 1.ª série, N.º 185, em 24 de novembro de 2008.

26. Decreto-lei n.º74/2010, de 21 de junho. Ministério da agricultura, do desenvolvimento Rural e das pescas. Diário da República, 1.ª série, N.º 118, em 21 de junho de 2010.
27. Despacho n.º14319/2005. Ministério da Saúde. Diário da República, 2.ª série.
28. Nestlé. Guia simples sobre a introdução de leites infantis. Disponível em: <http://saboreiaavida.nestle.pt/Upload/Files/Documents/INTRODUCING1.pdf> [acedido a: 15.06.2013].
29. Decreto-lei n.º53/2008, de 25 de março. Ministério da agricultura, do desenvolvimento Rural e das pescas. Diário da República, 1.ª série, N.º 59, em 25 de março de 2008
30. Decreto-lei n.º217/2008, de 11 de novembro. Diário da República, 1.ª série, N.º 219, em 11 de Novembro de 2008.
31. World Health Organization (WHO). Legal Status of Traditional Medicine and Complementary/Alternative Medicine: A Worldwide Review. 2001.
32. Decreto-Lei n.º148/2008, de 29 de julho. Ministério da agricultura, e do desenvolvimento rural e das pescas. Diário da República, 1.ª série, N.º 145, em 29 de julho de 2008.
33. Decreto-Lei nº 314/2009, de 28 de outubro, transpõe para a ordem jurídica interna a Directiva n.º 2009/9/CE, da Comissão, de 10 de Fevereiro, que altera a Directiva n.º 2001/82/CE, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos veterinários, (Outubro 2009).
34. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED). Dispositivos médicos na farmácia. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS_MEDICOS/AQUISICAO_E_UTILIZACAO/DISPOSITIVOS_MEDICOS_FARMACIA [acedido a: 15.06.2013].
35. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho, Estabelece as regras a que devem obedecer a investigação, o fabrico, a comercialização, a entrada em serviço, a vigilância e a publicidade dos dispositivos médicos e respectivos acessórios e transpõe para a ordem jurídica interna a Directiva n.º 2007/47/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 5 de Setembro, (junho 2009).
36. Portaria nº 594/2004 de 2 de Junho, Aprova as Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar, (abril 2004).
37. Decreto-Lei nº 95/2004, de 22 de Abril, Regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados, (Abril 2004).

38. Portaria n.º769/2004, de 1 de julho. Estabelece que o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é efectuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso

39. Deliberação n.º1500/2004, 7 de dezembro. Aprova a lista de equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados, que consta do anexo à presente deliberação e dela faz parte integrante. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso.

**Anexo I. Abstract submetido e Poster apresentado na 5ª Semana APFH -VX
Simpósio Nacional (Novembro de 2012, Lisboa)**



TÍTULO

MEDICAMENTOS CITOTÓXICOS COM POTENCIAL DE PROLONGAR O INTERVALO QT

AUTORES:

LUÍS LEMOS

SANDRA MORGADO

MANUEL MORGADO

INTRODUÇÃO:

A Circular Informativa N.º 173/CD/8.1.7. do INFARMED, datada de 02/08/2012 e intitulada "Ondansetrom – restrição de dose para os medicamentos injectáveis", recomenda, aquando da utilização de medicamentos contendo ondansetrom em dose única por via injectável em adultos no controlo de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia citotóxica e pela radioterapia, que se tenha "precaução na administração deste antiemético em associação com outros medicamentos que prolongam o intervalo QT, nomeadamente alguns agentes citotóxicos". De forma a executar esta recomendação de uma forma eficaz é conveniente introduzir na aplicação informática do Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento (SGICM) todos os medicamentos citotóxicos que prolongam o intervalo QT.

OBJECTIVOS:

Elaboração de uma base de dados com todos os medicamentos citotóxicos disponíveis em Portugal com potencial de prolongar o intervalo QT, tendo em vista possibilitar aos farmacêuticos hospitalares a execução rápida e eficaz de uma das recomendações da Circular Informativa supramencionada.

MÉTODOS:

Consulta do resumo das características dos medicamentos (RCMs) de todos os medicamentos citotóxicos que se encontram disponíveis em Portugal (medicamentos com AIM ou adquiridos ao abrigo de uma AUE, informação esta obtida por escrito junto do INFARMED); consulta dos detentores da AIM ou dos laboratórios produtores (nacionais e estrangeiros) e análise das respostas enviadas por escrito; revisão bibliográfica, através da pesquisa e análise de artigos na PubMed desde 2003 até à presente data, intersectando o termos "cytotoxic-induced prolongation of the QT interval", "drug-induced prolongation of the QT interval" e "medication-induced prolongation of the QT interval".

RESULTADOS:

Foi analisado um total de 38 princípios ativos de medicamentos antineoplásicos / citotóxicos que se encontram actualmente disponíveis em Portugal. Os citotóxicos com potencial de prolongar o intervalo QT são: capecitabina, desatinib, doxorubicina, epirrubicina, eribulina, gefitinib, lapatinib, nilotinib, sorafenib, sunitinib, trióxido de arsénio e vandetanib. O risco de originar torsades de pointes (TdP) está descrito para o trióxido de arsénio e o vandetanib, mesmo quando utilizados de acordo com as recomendações dos respectivos RCMs. Relativamente aos citotóxicos eribulina, lapatinib, nilotinib e sunitinib, a evidência existente é insuficiente no que respeita ao risco de originar TdP quando utilizados de acordo com as posologias recomendadas no RCM. De salientar que os antineoplásicos / anti-antihormonas bicalutamida e tamoxifeno apresentam também o potencial de prolongar o intervalo QT.

CONCLUSÕES:

A base de dados elaborada constitui um instrumento de grande utilidade em todos os serviços farmacêuticos hospitalares portugueses onde se procede à preparação e/ou dispensa de medicamentos citotóxicos, contribuindo para dar resposta, de forma rápida e eficaz, a uma das recomendações da Circular Informativa N.º 173/CD/8.1.7. do INFARMED.



Medicamentos Citotóxicos com potencial de prolongar o intervalo QT



L. Lemos¹, S. Morgado², M. Morgado^{1,2}

¹Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, 6200-506 Covilhã, Portugal

²Serviços Farmacêuticos, Centro Hospitalar Cova da Beira E.P.E., Quinta do Alvito, Covilhã, Portugal

Introdução

A Circular Informativa N.º 173/CD/8.1.7, do INFARMED, datada de 02/08/2012 e intitulada "Ondansetrom - restrição de dose para os medicamentos injectáveis", recomenda, aquando da utilização de medicamentos contendo ondansetrom em dose única por via injectável em adultos no controlo de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia citotóxica e pela radioterapia, que se tenha "precaução na administração deste antiemético em associação com outros medicamentos que prolongam o intervalo QT, nomeadamente alguns agentes citotóxicos". De forma a executar esta recomendação de uma forma eficaz é conveniente introduzir na aplicação informática do Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento (SGICM) todos os medicamentos citotóxicos que prolongam o intervalo QT.

Objetivos

Elaboração de uma base de dados com todos os medicamentos citotóxicos disponíveis em Portugal com potencial de prolongar o intervalo QT, tendo em vista possibilitar aos farmacêuticos hospitalares a execução rápida e eficaz de uma das recomendações da Circular Informativa supramencionada.

Métodos

Consulta do resumo das características dos medicamentos (RCMs) de todos os medicamentos citotóxicos que se encontram disponíveis em Portugal (medicamentos com AIM ou adquiridos ao abrigo de uma AUE, informação esta obtida por escrito junto do INFARMED); consulta dos detentores da AIM ou dos laboratórios produtores (nacionais e estrangeiros) e análise das respostas enviadas por escrito; revisão bibliográfica, através da pesquisa e análise de artigos na PubMed desde 2003 até à presente data, intersectando o termos "cytotoxic-induced prolongation of the QT interval", "drug-induced prolongation of the QT interval" e "medication-induced prolongation of the QT interval".



Resultados

Foi analisado um total de 58 princípios ativos de medicamentos antineoplásicos / citotóxicos que se encontram actualmente disponíveis em Portugal.

Tabela 1 – Citotóxicos com potencial de prolongar o intervalo QT

Citotóxicos com potencial de prolongar o intervalo QT

- | | |
|---|---|
| - Capecitabina;
- Dasatinib;
- Doxorubicina;
- Epirrubicina;
- Eribulina;
- Gefitinib; | - Lapatinib;
- Nilotinib;
- Sorafenib;
- Sunitinib;
- Trióxido de arsénio;
- Vandetanib; |
|---|---|

Trióxido de arsénio Vandetanib

- Risco de originar torsades de pointes (TdP)
- Mesmo quando utilizados de acordo com as recomendações dos respectivos RCMs

Eribulina Lapatinib Nilotinib Sunitinib

- Evidência existente é insuficiente no que respeita ao risco de originar TdP quando utilizados de acordo com as posologias recomendadas no RCM

Bicalutamida Tamoxifeno

- De salientar que estes antineoplásicos / anti-hormonas apresentam também o potencial de prolongar o intervalo QT.

Conclusão

A base de dados elaborada constitui um instrumento de grande utilidade em todos os serviços farmacêuticos hospitalares portugueses onde se procede à preparação e/ou dispensa de medicamentos citotóxicos, contribuindo para dar resposta, de forma rápida e eficaz, a uma das recomendações da Circular Informativa N.º 173/CD/8.1.7 do INFARMED.



Anexo II. Abstract submetido e Poster apresentado 18th European Association of Hospital Pharmacist (EAHP) Congress (Março de 2013, Paris)

General and risk management, patient safety

(2) Is treatment modification or close monitoring necessary? (3) Is it reasonable to prohibit the use of any supplement?

Purpose To explore and study those determinants that need to be taken into account when managing drug/supplement interactions. **Materials and Methods** Taking the results of our previous study as a basis we have systematically evaluated the literature and the available authentic databases.

Results There are significant differences between the databases we have looked at, as to which interactions are present in the system, and how broad a spectrum of active ingredients is included when a known case of interaction occurs.

We identified the following factors, which have to be taken into account when evaluating a potential interaction:

- type of underlying evidence (in vitro studies, case reports, clinical trials, etc.)
- which form of a given interacting substance has been reported on (species, plant-part, type of extract, etc.) and whether this component is present in the product
- mechanism and dose dependence of the interaction
- which patient groups are more likely to develop symptoms due to the interaction

We evaluated 155 components found in supplementary products by the listed criteria, then assessed the relevance and classification of interactions.

Conclusions Special software, that contains all the recommended criteria we have set up, could become an effective tool for preventive screening of interactions on hospital admission.

Reference

1. A. Végh, E. Lankó, A. Fülöp, L. Boz (2012): Identification and prevention of deleterious effects of supplementary health products on medical therapy – A challenge for clinical pharmacists; abstract in *EAHP 19* (2), p. 95.

No conflict of interest.

GRF046 CORONARY PATIENTS: WHICH THERAPEUTIC APPROACH ON DISCHARGE FROM HOSPITAL?

doi:10.1135/ajpharm-2013-000276.046

A. Piqueres, I. Doris, B. Salazar, E. Divol. CHU TOULOUSE – Rangueil Pharmacy, Toulouse, France

Background Coronary artery disease is one of the main causes of death in industrialised countries. The recommended treatment is 'BASIS' (B for beta-blockers, A for antiplatelet agent, S for statin and I for ACE inhibitors or sartans) together with appropriate treatment of major cardiovascular risk factors (CVRFs).

Purpose To study compliance with the standard care of coronary patients, choosing to focus on hospital discharge in the context of improving professional practice.

Materials and Methods This study was conducted in two cardiology units, over 2 years. It focused on all inpatients with a positive coronary angiography. An evaluation of professional practice was conducted in 2010. Improvement actions were then taken: the results were presented to cardiologists and a booklet was written summarising good professional practice recommendations. In 2012, practice was re-evaluated through a second study. We collected and analysed information on treatment after hospitalisation, CVRFs and information in the discharge letter.

Results The study included 179 patients in 2010 and 111 in 2012. Concerning drug treatment, the recommended 'BASIS' treatment was prescribed in 72% of cases in 2010 versus 70% in 2012. For non-compliant treatments (i.e. other than BASIS), 17% were justified in the discharge letter (BASIS not indicated or contraindicated), against 16% previously.

Concerning the management of CVRF, lipid analysis was performed for 94% of patients in both groups, and recorded in the

discharge letter in 82% (2010) versus 77% (2012). 30% of patients with diabetes and/or obesity consulted a dietitian or diabetologist in 2010 versus 44% in 2012. Last, 68% of smokers received a nicotine substitute in 2010 and 85% in 2012.

Conclusions Our work shows that the recommendations are generally well respected. This may explain why, despite successive changes of junior doctors, practice has changed little during this study. However, further action will be required concerning management of CVRFs, which is still less satisfactory.

No conflict of interest.

GRF047 CREX AND ORION: ANALYSIS IN AN HOSPITAL PHARMACY: A SIX-MONTH REVIEW

doi:10.1135/ajpharm-2013-000276.047

C. Richard, F. Roussel, I. Dabry, F. Baud-Carnus. HOPITAL TENON (AP-HP), Pharmacy, Paris, France

Background Prevention of medication errors has led to improved safety of the drug use system. Experience feedback committees (Comités de Retour d'Expérience, CREX), in particular, can help health professionals to improve the quality and safety of drugs management.

Purpose To set up a CREX in our pharmacy, in order to record, analyse and correct precursor events.

Materials and Methods Medication errors are collected on a report form. Once a month, these errors are reported to CREX and the staff select the event that will be discussed in the next CREX meeting. The ORION method, based on experience acquired in aeronautics, was selected to analyse how the CREX should operate. The systemic analysis is divided into 5 steps, performed by a pilot trained in the method and presented during CREX. The five steps are: collect the data, rebuild a chronology of facts, identify any gaps, contributing and influential factors, propose corrective measures and write the analysis report.

Results From April to September 2012, 61 dysfunctions were reported. 19 were actual and 42 were potential errors. Among these errors, 47.5% related to prescription, 21% to dispensing, 21% to inventory management, 7% to administration, 1.7% to validation and 1.7% to preparation. Five of these errors were analysed in CREX (ORION method). Ten corrective measures were proposed, 6 of which were actually implemented. We noted an increase in the number of dysfunctions reported, from 4 dysfunctions reported in April to 22 in September.

Conclusions CREX is well established in our pharmacy, taking place once a month, with representatives of all pharmacy staff. After six months, CREX has enabled 6 corrective measures to be implemented (creation or modification of procedures, modification of medicines management, etc.). It has also enabled pharmacy staff to understand the importance of reporting and analysing medication errors.

CREX is thus an approach to sustain in order to improve the safety of the drugs use system.

No conflict of interest.

GRF048 CYTOTOXIC DRUGS WITH THE POTENTIAL TO PROLONG THE QT INTERVAL

doi:10.1135/ajpharm-2013-000276.048

M. Morgado, F. Lemos, R. Oliveira, S. Morgado. Hospital Centro de Cuidado da Saúde, Pharmaceutical Services, Coimbra, Portugal; University of Beira Interior, Health Sciences Faculty, Coimbra, Portugal

Background Regulation No. 175/CD/8.1.7, from the Portuguese Authority of Medicines and Health Products (INFARMED), issued on 2 August 2012 and titled 'Ondansetron – dose constraint for

General and risk management, patient safety

injectable drugs', recommends that 'care must be taken when administering this antiemetic associated with other drugs that prolong the QT interval, namely several cytotoxic agents'. To effectively implement this recommendation, it was thought advisable to point out, in the computerised hospital drug database, all cytotoxic drugs that prolong the QT interval.

Purpose To review all cytotoxic drugs available in the Portuguese pharmaceutical market to identify those with the potential to prolong the QT interval, in order to allow hospital pharmacists to quickly and efficiently implement the above-mentioned recommendation.

Materials and Methods Literature review based upon all summaries of product characteristics (SPCs) of cytotoxic drugs available in Portugal and 48 literature sources from PubMed, found by intersecting the terms 'cytotoxic-induced prolongation of the QT interval', 'antineoplastic-induced prolongation of the QT interval' and 'drug-induced prolongation of the QT interval' and using the time limit interval from January/2008 to September/2012.

Results A total of 58 cytotoxic agents currently available in Portugal were investigated. Agents with the potential to prolong the QT interval are: arsenic trioxide, capecitabine, dasatinib, doxorubicin, epirubicin, eribulin, gefitinib, lapatinib, nilotinib, sorafenib, sunitinib and vandetanib. Substantial evidence supports the conclusion that arsenic trioxide and vandetanib have a risk of torsades de pointes (TdP) when used as directed in SPC. Regarding eribulin, lapatinib, nilotinib and sunitinib, there is insufficient evidence that they may cause TdP when used as directed in the SPC. Note that the hormone antagonists bicalutamide and tamoxifen also have the potential to prolong the QT interval.

Conclusions The database produced is a valuable tool to Portuguese hospital pharmacists who dispense cytotoxic drugs, contributing to the implementation of one of the recommendations of the above-mentioned regulation.

No conflict of interest.

GHF-049 DESIGN AND DEVELOPMENT OF A PRESCRIPTION MODULE OF ENTERAL DIETS FOR A NEONATAL UNIT

doi:10.1135/ajpharm-2013-000276.049

JJ Martínez García, LR López Giménez, M Valero Domínguez, C Abrera Moral, A Gómez Esteban, MA Martín Vega, MD Rivero Santopascual. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Pharmacy, Santander, Spain

Background A safety problem occurred in requesting enteral diets (EDs) in the neonatal unit. So we decided to develop a special prescription module for requesting EDs.

Purpose To describe the design and development of a prescription and request module for EDs in a neonatal unit.

Materials and Methods The first step was to assemble all the EDs, such as milks, supplements or fortifiers and described the composition of these products, indicating total kilocalories, macronutrients (grammes of protein, lipids and carbohydrates), micronutrients (mg and mEq of Na, K, Cl, Ca and Mg, mg and mEq of P, mg of elemental iron, IU of vitamin D3) and osmolality (mOsm/L).

Many of these data weren't in the product's package leaflet, so it was necessary to contact the manufacturer to request this information.

We decided to include the name of the diet, frequency, administration route and type and unit of administration in the ED prescription module.

Results The neonatal computer physician order entry (CPOE) now has another option, the ED module. The prescriptions also include the weight of the patient. When the physicians select ED, they can view the qualitative and quantitative composition of the formula. The prescription module calculates macronutrients provided for that prescription (g/kg/day), micronutrients (mg/kg/day,

mEq/kg/day or mOsm/kg/day), total kilocalories (kcal/kg/day) and osmolality (mOsm/L).

The prescribed diet is checked against nutritional requirements obtained from the European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition guidelines.

Finally, the software can generate the request for the diets without the necessity of handwritten requests.

Conclusions ED can cause medication errors, such as transcription problems, excessive or miscalculated macro and micronutrients or errors in route of administration. These errors may have clinical impact on children and can be more serious in preterm infants. The ED prescription module is an excellent tool to prevent errors and facilitate the nutritional calculations.

No conflict of interest.

GHF-050 DETECTION AND ANALYSIS OF ADVERSE DRUG REACTIONS IN CANCER PATIENTS IN A TERTIARY HOSPITAL

doi:10.1135/ajpharm-2013-000276.050

JM Forti, JM Caldeira, N Martínez, A Madrid, E Puerta, MS Caparrós, J Vallejo, P Amato, JM Salazar, MA Calleja. University Hospital Virgen de las Nieves, Pharmacy, Granada, Spain; University Hospital Virgen de las Nieves, Pharmacy, Granada, Spain

Background Adverse drug reactions (ADRs) are especially important with antineoplastic drugs because of their implications on patients' health and quality of life.

Purpose To study the epidemiology, clinical features, diagnosis and pharmacology of ADRs detected in hospitalised patients treated with antineoplastic drugs.

Materials and Methods Analytical observational study (2011). We included all patients receiving cancer treatment. Study variables were: sociodemographic characteristics (age, sex), clinical (diagnosis, stage) and ADRs. The analysis was epidemiological: ADRs conducted (cumulative incidence, CI), clinical: (physiological system affected, type, duration, production mechanism, frequency, severity), pharmacological: (drug, administration, cycle) and diagnostic: (causality, chronological sequence).

Results 125 patients (mean age 51 years), 68% male, 32% female, 90% comorbidities. The most common diagnoses were lymphoma (28%), specifically non-Hodgkin's lymphoma (11%), acute lymphoblastic leukaemia (9%), acute myeloid leukaemia (6%) mainly in advanced stages (68%). We detected a total of 170 ADRs with antineoplastic agents (28% CI). Physiological systems primarily affected were: blood (89%), digestive system (23%). The most common ADR was cytopenia (49%) specifically febrile neutropenia (37%). The duration was <7 days (75%) and >7 days (25%). ADRs were mostly produced in a dose-dependent way (85%), were very common (94%) and according to severity were: lethal (2%), severe (5%), moderate (73%), mild (19%). The drugs involved were: cyclophosphamide (97%) and during first treatment cycles: cycle 1 (53%), cycle 2 (23%). 92% of the ADRs are tested and produced after drug administration (99%). In 60% and 19% of cases the measure was the continuation and discontinuation of antineoplastic therapy, respectively. In cases of re-exposure, the emergence of drug ADRs was positive in 45% of patients and in the disappearance of ADRs discontinuation was positive in 92%.

Conclusions The incidence of ADRs was high, the majority of ADRs were well known, moderate and positive outcome according to the measurements. It would be better to understand the ADRs as it can help develop other strategies to reduce their impact on the safety of cancer treatments in the first cycles.

No conflict of interest.



Cytotoxic drugs with the potential to prolong the QT interval

L. Lemos¹, S. Morgado², M. Morgado^{1,2}, R.Oliveira^{1,2}

¹Health Sciences Faculty, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal

²Pharmaceutical Services, Hospital Centre of Cova da Beira, Covilhã, Portugal



Background

Regulation No.173/CD/8.1.7, from the Portuguese Authority of Medicines and Health Products (INFARMED), dated 02/08/2012 and titled "Ondansetron –dose constraint for injectable drugs", recommends that "care must be taken when administering this antiemetic associated with others drugs that prolong the QT interval, namely several cytotoxic agents". To effectively implement this recommendation, it was thought advisable to point out, in the computerized hospital drug database, all cytotoxic drugs that prolong the QT interval.

Purpose

To review all cytotoxic drugs available in the Portuguese pharmaceutical market to identify those with the potential to prolong the QT interval, in order to allow hospital pharmacists to quickly and efficiently implement the above mentioned recommendation.

Materials and methods

Literature review based upon all Summary of Product Characteristics (SPC) of cytotoxic drugs available in Portugal and 48 literature sources from the PUBMED, found by intersecting the terms "cytotoxic-induced prolongation of the QT interval", "antineoplastic-induced prolongation of the QT interval" and "drug-induced prolongation of the QT interval" and using the limit time interval from January/2003 to September/2012.

Results

A total of 58 cytotoxic agents currently available in Portugal were analyzed.

Table 1 – Cytotoxic drugs with the potential to prolong the QT interval

Agents with the potential to prolong the QT interval

-Arsenic Trioxide; -Capecitabine; - Dasatinib; - Doxorubicin; - Epirubicin; - Eribulin;	- Gefitinib; - Lapatinib; - Nilotinib; - Sorafenib; - Sunitinib; - Vandetanib;
--	---

Arsenic Trioxide Vandetanib

- Risk of torsades de pointes (TdP)
- Even when used as directed in SPC
- Supported by substantial evidence

Eribulin Lapatinib Nilotinib Sunitinib

- There is insufficient evidence that they, when used as directed in SPC, have a risk of causing TdP

Bicalutamid Tamoxifen

- Note that this antihormones also have the potential to prolong QT interval.

Conclusions

The produced database is a valuable tool to Portuguese hospital pharmacists that dispense cytotoxic drugs, contributing to implement one of the recommendations of the above-mentioned regulation.

Conflicts of Interest: nothing to disclose.



13-15 March 2013, Paris, France

**"Improving patient outcomes
– a shared responsibility"**

Anexo III. Abstract publicado em revista com arbitragem enviado para o MASCC/ISOO 2013 International Cancer Care Symposium, June 27-29, 2013, Berlin, Germany.

Support Care Cancer (2013) 21 (Suppl 1):S1–S301

S251

³Health Economics, Amgen (Europe) GmbH, Zug, Switzerland,
⁴Health Economics, Plan A Inc, Mountain View, USA

Introduction: CRPC represents a growing public health concern that has not been adequately quantified. In the absence of metastases, CRPC represents a transitional disease state defined by increases in serum prostate-specific antigen (PSA) despite castration levels of androgens during androgen-deprivation therapy (ADT).

Objectives: We developed a model to estimate M0 CRPC prevalence in selected countries

Methods: A patient-flow model was developed to estimate 5-year limited-duration prevalence of prostate cancer (PC) and M0-PC in each country, each year (2008 to 2028) using age-specific incidence and survival data from population cancer registries from 28 countries in North (US, Canada, Mexico) and South (Brazil) America, Europe (18 countries), Asia (5 countries), and Australia. The proportion of men with M0-PC treated with ADT was based on literature and survey research with PC-treating physicians. PSA relapse rates from literature were used to estimate CRPC among ADT treated men.

Results: PC prevalence is driven by size and aging of populations, with notable increases predicted within 15 years in regions other than US, Canada, EU5 (table). The prevalence model, which utilized country-level data, indicates that M0-CRPC represents a relatively small proportion (2–7 %) of the total PC population. Nonetheless, widespread screening and demographic changes dictate that prevalence of CRPC will increase over the next 15 years, assuming current ADT rates.

Conclusions: PC incidence trends are dependent on PSA screening, which is projected to lead to an increase in M0-PC and PC prevalence in most regions. The number of men treated with ADT and who ultimately develop CRPC will increase accordingly, as demonstrated in the model.

MASCC-0716

Postoperative rehabilitation in operations for lung cancer—a randomised clinical trial with blinded effect evaluation: rationale and design (PROLUCA)

M. S. Sommer¹, K. Trier¹, M. Missel², K. Richter³, J. Vibe-Petersen⁴, J. H. Pedersen², H. Langberg⁵

¹Research Unit, Copenhagen Centre for Cancer and Health, Copenhagen, Denmark, ²Thoracic Surgery RT, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark,

³Pulmonary Department L, Bispebjerg Hospital, Copenhagen, Denmark,

⁴Head of Center, Copenhagen Center for Cancer and Health, Copenhagen, Denmark, ⁵Faculty of Health Science and Municipality of Copenhagen,

University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

Introduction: The rationale of Postoperative Rehabilitation in Operations for Lung Cancer (PROLUCA) is to identify the optimal postoperative rehabilitation in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC).

Objectives: The purpose is, in a non-hospital setting, to investigate the efficacy of early postoperative rehabilitation in patients with operable lung cancer—with focus on exercise.

Methods: We are planning a trial of a continuous response variable (VO_{2peak}) from independent experimental and control participants (1:1). One hundred and seventy participants (85 in each group) with histological evidence of NSCLC at disease stage I–IIIa, referred for surgical resection at Department of Cardiothoracic surgery RT, Rigshospitalet, will be randomly assigned to postoperative rehabilitation initiated either (1) 2 weeks after surgery or (2) 14 weeks after surgery. The rehabilitation program consists of a supervised group exercise program comprising resistance and cardiovascular training 2 h weekly for 12 weeks (intensity at 60–90 % of VO_{2peak} and

60–80 % of 1RM) and individual counseling. The primary endpoint is VO_{2peak} (direct measurement). Secondary endpoints include: Perioperative complications, 6 MWT, 1 RM, patient-reported outcomes (e.g., quality of life, fatigue, depression, lifestyle), hospitalization time, sick leave, work status, and survival. All endpoints will be assessed (1) baseline (the day before surgery), (2) 2 weeks (only 6MWD), (3) 14 weeks, (4) 26 weeks and (5) 52 weeks postoperatively.

Results: The results of PROLUCA will identify the optimal postoperative rehabilitation for NSCLC patients with focus on exercise initiated as early as 14 days post surgery.

Conclusions: This study will contribute to establish rehabilitation guidelines for operable NSCLC patients.

MASCC-0717

Antihypertensive drugs with the potential to prolong the QT interval

L. Lemos¹, S. Morgado², M. Morgado²

¹Health Sciences Faculty, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal,

²Pharmaceutical Services, Hospital Centre of Cova da Beira, Covilhã, Portugal

Introduction: Regulation No. 173/CD/8.1.7. from the Portuguese Authority of Medicines and Health Products (INFARMED), dated 02/08/2012 and titled “Ondansetron—dose constraint for injectable drugs”, recommends that “care must be taken when administering this antiemetic associated with other drugs that prolong the QT interval”. Antihypertensive drugs are an example of drugs that may prolong the QT interval due to its potential to cause hypokalemia. To effectively implement this recommendation, it was thought advisable to point out, in the computerized hospital drug database, all antihypertensive drugs that prolong the QT interval.

Objectives: To review all antihypertensive drugs available in the Portuguese pharmaceutical market to identify those with the potential to prolong the QT interval, in order to allow hospital pharmacists to quickly and efficiently implement the above-mentioned recommendation

Methods: Literature review based upon all Summary of Product Characteristics (SPC) of antihypertensive drugs available in Portugal and 35 literature sources from the PubMed, found by intersecting the terms “antihypertensive-induced prolongation of the QT interval” and using the limit time interval from January/2003 to September/2012.

Results: A total of 63 antihypertensive agents currently available in Portugal were analyzed. Agents with the potential to prolong the QT interval are: furosemide, indapamide, hydrochlorothiazide, nebivolol e lacidipine. Substantial evidence supports the conclusion that indapamide, isradipine and nicardipine have a possible risk of torsades de pointes (TdP) when used as directed in SPC.

Conclusions: The produced database is a valuable tool to Portuguese hospital pharmacists that dispense antihypertensive drugs, contributing to implement one of the recommendations of the above-mentioned regulation.

MASCC-0718

Program of physical activity after a localized breast cancer : patient's compliance to a free physical reconditioning

L. copel¹, C. hiegel², B. boistard¹, C. boiron¹, S. dolbeault¹

¹Disspo, Curie, Paris, France, ²Siel Bleu, Groupe Associatif, Paris, France

Introduction: A regular and dynamic physical activity (PA) reduced the risk of recurrence for localized breast cancer (LBC) and has also shown its effectiveness in terms of improving quality of life in the post

Anexo IV. Abstract aceite para apresentação em formato poster no FIP World Congress, 2013 (Agosto/Setembro de 2013, Dublin)

Antimicrobial drugs with the potential to prolong the QT interval

Luís Lemos¹, Ana Veiga², Sandra Morgado³, Manuel Morgado^{1,3}

¹Health Sciences Faculty, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal

²Centro de Medicina de Reabilitação do Alcoitão, Santa Casa da Misericórdia de Lisboa, Lisboa, Portugal

³Pharmaceutical Services, Hospital Centre of Cova da Beira, Covilhã, Portugal

Background Regulation No. 173/CD/8.1.7. from the Portuguese Authority of Medicines and Health Products, dated 02/08/2012 and titled "Ondansetron - dose constraint for injectable drugs", recommends that "care must be taken when administering this antiemetic associated with other drugs that prolong the QT interval". To effectively implement this recommendation, it was thought advisable to point out, in the computerized hospital drug database, all antimicrobial drugs (AD) that prolong the QT interval. **Aims** To review all AD available in the Portuguese pharmaceutical market to identify those with the potential to prolong the QT interval, in order to allow pharmacists to efficiently implement the mentioned recommendation. **Methods** Literature review based upon all Summary of Product Characteristics of AD available in Portugal and literature sources from the PubMed, found by intersecting the terms "antimicrobial-induced prolongation of the QT interval". **Results** A total of 137 AD currently available in Portugal were analyzed. Agents with the potential to prolong the QT interval are: azithromycin, clarithromycin, erythromycin, roxithromycin, telithromycin, telithromycin, fluconazole, itraconazole, posaconazol, voriconazole, maraviroc, atazanivir, boceprevir, darunavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, tipranavir, rilpivirine, chloroquine, halofantrine, ciprofloxacin, levofloxacin, lomefloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin, prulifloxacin and cotrimoxazol. **Conclusions** The produced database is a valuable tool to pharmacists that dispense AD, allowing the efficient identification of the mentioned interactions.

E-mail de notificação relativo à aceitação do abstract:

"Dear Mr Lemos,

We have the pleasure of informing you that the above abstract has been accepted for POSTER presentation during the FIP World Congress 2013, which will be held in Dublin, Ireland, from 31 August – September 5, 2013."



Antimicrobial drugs with the potential to prolong the QT interval



Luís Lemos¹, Ana Veiga², Sandra Morgado³, Manuel Morgado^{1,3}

¹Health Sciences Faculty, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal

² Centro de Medicina de Reabilitação do Alcoitão, Santa Casa da Misericórdia de Lisboa, Lisboa, Portugal

³ Pharmaceutical Services, Hospital Centre of Cova da Beira, Covilhã, Portugal

Background

Regulation No. 173/CD/8.1.7. from the Portuguese Authority of Medicines and Health Products, dated 2012/August/02 and entitled "Ondansetron - dose constraint for injectable drugs", recommends that "care must be taken when administering this antiemetic associated with other drugs that prolong the QT interval". To effectively implement this recommendation, it was thought advisable to point out, in the computerized hospital drug database, all antimicrobial drugs (AD) that prolong the QT interval.

Aims

To review all AD available in the Portuguese pharmaceutical market to identify those with the potential to prolong the QT interval, in order to allow pharmacists to efficiently implement the mentioned recommendation.

Methods

Literature review based upon all Summary of Product Characteristics of AD available in Portugal and literature sources from the PubMed, found by intersecting the terms "antimicrobial-induced prolongation of the QT interval".

Results

A total of 137 AD currently available in Portugal were analyzed.

Table 1 – Antimicrobial drugs with the potential to prolong the QT interval

Agents with the potential to prolong the QT interval	
- azithromycin;	- saquinavir;
- clarithromycin;	- telaprevir;
- erythromycin;	- tipranavir;
- roxithromycin;	- rilpivirine;
- telithromycin;	- chloroquine;
- fluconazole;	- halofantrine;
- itraconazole;	- ciprofloxacin;
- posaconazol;	- levofloxacin;
- voriconazole;	- lomefloxacin;
- maraviroc;	- moxifloxacin;
- atazanavir;	- norfloxacin;
- boceprevir;	- ofloxacin;
- darunavir;	- prulifloxacin;
- nelfinavir;	- cotrimoxazol
- ritonavir;	

Conclusions

The produced database is a valuable tool to Portuguese hospital pharmacists that dispense cytotoxic drugs, contributing to implement one of the recommendations of the above-mentioned regulation.

Conflicts of Interest: nothing to disclose.



DUBLIN 2013
FIP WORLD CONGRESS
31 August - 5 September



Anexo V. Circular Informativa N.º 173/CD/8.1.7. do INFARMED



Circular Informativa

N.º 173/CD/8.1.7.

Data: 02/08/2012

Assunto: Ondansetrom – restrição de dose para os medicamentos injectáveis

Para: Divulgação geral

Contacto: Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde (CIMI); Tel. 21 798 7373 Fax: 21 798 7107; E-mail: cimi@infarmed.pt; Linha do Medicamento: 800 222 444

A posologia recomendada para os medicamentos contendo ondansetrom na forma injectável foi alvo de revisão na União Europeia, numa ação desencadeada pela Agência Reguladora do Medicamento e Produtos de Saúde Inglesa (MHRA). Assim, a dose única de ondansetrom, administrada por via injectável para o controlo de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia citotóxica e pela radioterapia em adultos, não deve exceder 16 mg numa perfusão de, no mínimo, 15 minutos.

As doses indicadas para prevenção e tratamento de náuseas e vômitos do pós-operatório, assim como as doses a administrar por via oral ou rectal para qualquer das indicações, mantêm-se inalteradas.

Os medicamentos contendo ondansetrom pertencem à classe dos anti-eméticos e estão indicados para a prevenção e tratamento de náuseas e vômitos do pós-operatório e para o controlo de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia citotóxica e pela radioterapia. Podem ser administrados pelas vias oral, rectal ou parentérica e os esquemas terapêuticos e posológicos variam de acordo com a indicação e o grupo etário.

O ondansetrom causa um prolongamento do intervalo QTc dependente da dose, que pode conduzir a *torsades de pointes*, um problema cardíaco, potencialmente fatal, caracterizado pelo aparecimento de arritmias. Este risco já havia sido identificado e está presente na informação de segurança destes medicamentos, contudo a amplitude do prolongamento do intervalo QTc não estava ainda estabelecida.

Recentemente, foi finalizado um estudo em que foram administradas doses de 8 mg e 32 mg de ondansetrom por perfusão intravenosa durante 15 minutos. Os resultados demonstraram que o ondansetrom causa um prolongamento do intervalo QTc dependente da dose:

- na dose de 32 mg houve um aumento de 20 milissegundos (o que sugere um prolongamento do intervalo QT clinicamente significativo em alguns doentes);
- na dose de 8 mg, os valores máximos observados no aumento do intervalo foram de 6 milissegundos.



A extrapolação dos resultados levou à nova recomendação da dose única de 16 mg numa perfusão de, no mínimo, 15 minutos.

No caso das formulações orais e rectais não se prevê que as diferentes dosagens recomendadas tenham impacto clínico no prolongamento do intervalo QTc.

Apesar dos resultados do estudo, têm sido notificados casos de prolongamento do intervalo QT e *torsades de pointes* ocorridos em doentes a utilizar ondansetrom, quer em doses baixas, quer em doses altas.

Face ao exposto, o Infarmed recomenda aos médicos, aquando da utilização de medicamentos contendo ondansetrom em dose única por via injectável em adultos no controlo de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia citotóxica e pela radioterapia, o seguinte:

- não exceder a dose única de 16 mg de ondansetrom, numa perfusão de duração superior a 15 minutos ;
- não administrar medicamentos contendo ondansetrom a doentes com síndrome congénito do prolongamento do intervalo QT;
- ter precaução na administração destes medicamentos a doentes em risco de desenvolver prolongamento do intervalo QT ou arritmias (presença de insuficiência cardíaca congestiva, bradiaritmias ou distúrbios eletrolíticos, incluindo aqueles causados por medicação concomitante);
- corrigir a hipocalcemia e hipomagnesemia antes do início do tratamento com ondansetrom, uma vez que estas alterações aumentam o risco de arritmias malignas;
- ter precaução na administração do ondansetrom em associação com outros medicamentos que prolongam o intervalo QT, nomeadamente alguns agentes citotóxicos.

Os Resumos das Características do Medicamento (RCM) e Folhetos Informativos (FI) de todos os medicamentos contendo ondansetrom serão atualizados para refletir estas novas recomendações.

O Conselho Diretivo

Cristina Furtado
Vogal do
Conselho Diretivo

Anexo VI. Fluxograma de apoio à dispensa de receituário a partir de 01/06/2012 (Adaptado da Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio)

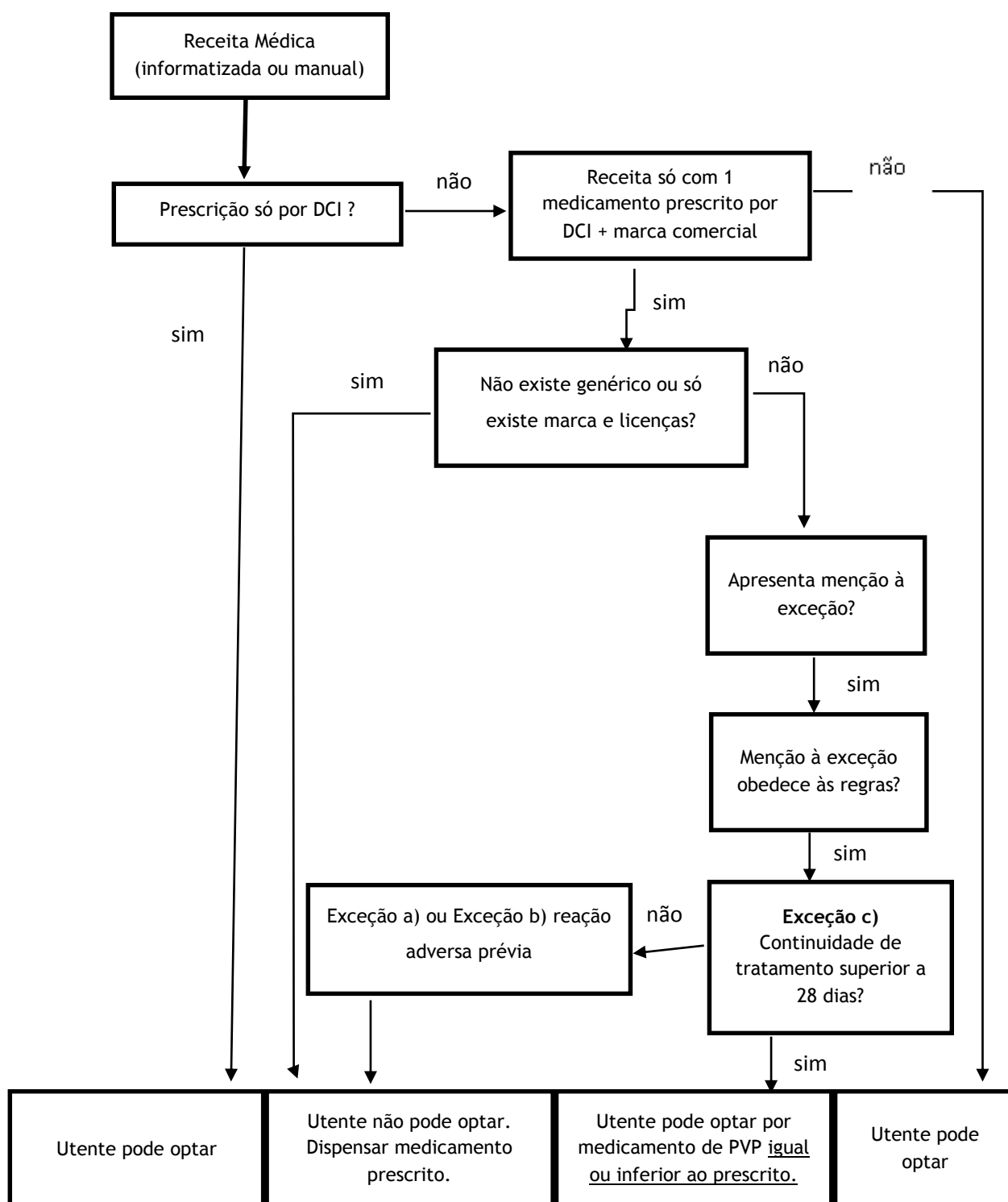




Figura 7 - Fluxograma de apoio à dispensa de receituário.

Anexo VII. Novos modelos de Receita Médica (Retirado de: Ofício Circular n.º 1208/2013)

DESPACHO N.º 15700/2013

EXEMPLO DE RECEITA INFORMATIZADA

Receita Médica N.º		
 <p>(representação em código de barras e caracteres)</p>		
<p>Utente: (N.º do utente em código de barras e caracteres)</p> <p>Telefone: R.C.</p> <p>Entidade Responsável:</p> <p>N.º do Beneficiário: (representação em código de barras e caracteres)</p>		
<p>(N.º da cédula profissional, em código de barras e caracteres ou vinheta de prescrição)</p>	<p>(Nome profissional)</p> <p>Especialidade:</p> <p>Telefone:</p>	<p>(Local de Prescrição)</p> <p>(representação em código de barras e caracteres)</p>
<p>R. DCI / nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia N.º Extensão Identificação Ótica</p>		
<p>1. <i>Meloxicam, 15 mg, comprimido, blister – 60 unidade(s)</i></p>		
<p>2. Prescrição por DCI</p>		<p>3.  *59999999*</p> <p>4. CNPEM</p>
<p>Validade: 30 dias</p> <p>Data: 2013-01-01</p>		
<p>5. Pretendo exercer o direito de opção</p> <p><input type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p>(assinatura do Utente)</p>		

N.º de Receita

- Constituído por 19 dígitos
- Cada via da receita renovável tem numeração única

Identificação do local de prescrição

Prescrição por DCI e respectivo CNPEM

Código Nacional para a Prescrição Electrónica de Medicamentos

Agrupa, pelo menos, as seguintes características do medicamento: princípio activo, dosagem, forma farmacéutica e n.º de unidades

Direito de opção do utente

Pode ser revogado se no acto da dispensa o utente tomar decisão contrária

EXEMPLO DE RECEITA MANUAL

[illegible]

Anexo VIII. Mapa resumo de diplomas que regem comparticipações especiais

Tabela 10 - Mapa resumo de diplomas que regem comparticipações especiais.

Patologia Especial	Legislação	Comparticipação	Especialidades Farmacêuticas
Paramiloidose	Despacho n.º 4521/2001 (2ª série), de 31 de Janeiro	100%	Todos os medicamentos comparticipados e não comparticipados
Lúpus Hemofilia Talassémia (hemoglobinopatia) Drepanocitose (hemoglobinopatia)	Despacho n.º 11387-A/2003 (2ª série), de 23 de maio	100%	Medicamentos comparticipados
Doença de Alzheimer	Despacho n.º 9896/03 (2ª série), de 16 de abril	37% (quando prescritos por neurologistas e psiquiatras)	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 13020/2011 (2ª série), de 20 de Setembro
Psicose maníaco-depressiva	Despacho n.º 21049/99, de 14 de setembro	100%	Priadel
Doença inflamatória intestinal	Despacho n.º 1234/2007, de 29/12/2006, alterado pelo Despacho n.º 19734/2008, de 15/07, Despacho n.º 15442/2009, de 01/07, Despacho n.º 19696/2009, de 20/08, Despacho n.º 5822/2011, de 25/03 e Despacho n.º 8344/2012, de 12/06.	90% (quando prescrito por médico especialista)	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 1234/2007 (2ª série), de 29 de Dezembro de 2006
Artrite reumatoide e espondilite anquilosante	Despacho n.º 14123/2009 (2ª série), de 12/06, alterado pelo Despacho n.º 12650/2012, de 20/09.	69%	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 14123/2009 (2ª série), de 12 de Junho
Dor oncológica moderada a forte	Despacho n.º 10279/2008, de 11/03, alterado pelo Despacho n.º 22186/2008, de 19/08, Despacho n.º 30995/2008, de 21/11, Despacho n.º 3285/2009, de 19/01, Despacho n.º 6229/2009 de 17/02, Despacho n.º 12221/2009 de 14/05, Declaração de Retificação n.º 1856/2009, de 23/07, Despacho n.º 5725/2010 de 18/03, Despacho n.º 12457/2010 de 22/07 e Despacho n.º 5824/2011 de 25/03.	90%	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 10279/2008 (2ª série), de 11 de Março de 2008

Patologia Especial (cont.)	Legislação (cont.)	Comparticipação (cont.)	Especialidades Farmacêuticas (cont.)
Dor crónica não oncológica moderada a forte	Despacho n.º 10280/2008, de 11/03, alterado pelo Despacho n.º 22187/2008, de 19/08, Despacho n.º 30993/2008, de 21/11, Despacho n.º 3286/2009, de 19/01 e Despacho n.º 6230/2009, de 17/02, Despacho n.º 12220/2009, de 14/05, Despacho n.º 5726/2010 de 18/03, Despacho n.º 12458/2010 de 22/07 e Despacho n.º 5825/2011 de 25/03.	90%	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 10280/2008 (2ª série), de 11 de Março de 2008
Procriação medicamente assistida	Despacho n.º 10910/2009, de 22/04 alterado pela Declaração de Retificação n.º 1227/2009, de 30/04, Despacho n.º 15443/2009, de 01/07, Despacho n.º 5643/2010, de 23/03, Despacho n.º 8905/2010, de 18/05 e Despacho n.º 13796/2012, de 12/10.	69%	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 10910/2009, de 22 de Abril
Psoríase	Lei n.º 6/2010, de 07/05.	90%	Medicamentos da psoríase

Anexo IX. Situações passíveis de automedicação segundo o despacho n.º17690/2007, de 23 de julho

Tabela 11 - Situações passíveis de serem resolvidas com recurso à automedicação.

Sistema	Situações passíveis de automedicação
Digestivo	<ul style="list-style-type: none"> - Diarreia. - Hemorroidas (diagnóstico confirmado). - Pirose, enfartamento, flatulência. - Obstipação. - Vômitos, enjoo do movimento. - Higiene oral e da orofaringe. - Endoparasitoses intestinais. - Estomatites (excluindo graves) e gengivites. - Odontalgias. - Profilaxia da cárie dentária. - Candidíase oral recorrente com diagnóstico médico prévio. - Modificação dos termos de higiene oral por desinfeção oral. - Estomatite aftosa
Respiratório	<ul style="list-style-type: none"> - Sintomatologia associada a estados gripais e constipações. - Odinofagia, faringite (excluindo amigdalite). - Rinorreia e congestão nasal. - Tosse e rouquidão. - Tratamento sintomático da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio. - Adjuvante mucolítico do tratamento antibacteriano das infeções respiratórias em presença de hipersecreção brônquica. - Prevenção e tratamento da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio (corticoide em inalador nasal).
Nervoso/Psique	<ul style="list-style-type: none"> - Cefaleias ligeiras a moderadas. - Tratamento da dependência da nicotina para alívio dos sintomas de privação desta substância em pessoas que desejem deixar de fumar. - Enxaqueca com diagnóstico médico prévio. - Ansiedade ligeira temporária. - Dificuldade temporária em adormecer.
Geral	<ul style="list-style-type: none"> - Febre (menos de três dias). - Estados de astenia de causa identificada. - Prevenção de avitaminoses.
Cutâneo	<ul style="list-style-type: none"> - Queimaduras de 1º grau, incluindo solares. - Verrugas. - Acne ligeiro a moderado. - Desinfeção e higiene da pele e mucosas. - Micoses interdigitais. - Ectoparasitoses. - Picadas de insetos. - <i>Pitiríase capitis</i> (caspa). - Herpes labial. - Feridas superficiais. - Dermatite das fraldas. - Seborreia. - Alopecia.

	<ul style="list-style-type: none"> - Calos e calosidades. - Frieiras. - Tratamento da pitíriase versicolor. - Candidíase balânica. - Anestesia tópica em mucosas e pele nomeadamente mucosa oral e rectal. - Tratamento sintomático localizado de eczema e dermatite com diagnóstico médico prévio.
Muscular/Ósseo	<ul style="list-style-type: none"> - Dores musculares ligeiras a moderadas. - Contusões. - Dores pós-traumáticas. - Dores reumáticas ligeiras moderadas (osteoartrose/osteoartrite). - Dores articulares ligeiras a moderadas. - Tratamento tópico de sinovites, artrites (não infecciosa), bursites, tendinites. - Inflamação moderada de origem músculo esquelética, nomeadamente pós-traumática ou de origem reumática.
Ocular	<ul style="list-style-type: none"> - Hipossecção conjuntival, irritação ocular de duração inferior a três dias. - Tratamento preventivo da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio. - Tratamento sintomático da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio.
Vascular	<ul style="list-style-type: none"> - Síndrome varicosa — terapêutica tópica adjuvante. - Tratamento sintomático por via oral da insuficiência venosa crónica (com descrição de sintomatologia).
Ginecológico	<ul style="list-style-type: none"> - Dismenorreia primária. - Contraceção de emergência. - Métodos contraceptivos de barreira e químicos. - Higiene vaginal. - Modificação dos termos de higiene vaginal por desinfeção vaginal. - Candidíase vaginal recorrente com diagnóstico médico prévio. Situação clínica caracterizada por corrimento vaginal esbranquiçado, acompanhado de prurido vaginal e habitualmente com exacerbação pré-menstrual. - Terapêutica tópica nas alterações tróficas do trato geniturinário inferior acompanhadas de queixas vaginais como dispareunia, secura e prurido.

Anexo X. Lista indicativa por categorias ou modos de apresentação dos produtos cosméticos (anexo I do Decreto-Lei nº189/2008)

Lista indicativa por categorias ou modos de apresentação dos produtos cosméticos:

- Cremes, emulsões, loções, leites, geles e óleos para a pele (mãos, rosto, pés, etc.);
- Máscaras de beleza (com exclusão de produtos abrasivos da superfície da pele, por via química);
- Bases coloridas (líquidos, pastas, pós);
- Pós para maquilhagem, blush, talcos, pós para aplicar depois do banho, pós para higiene corporal, etc;
- Sabonetes, sabões, desodorizantes, etc;
- Perfumes e águas-de-colónia (eau de parfum e eau de toilette);
- Preparações para banho e duche (geles, sais, espumas e óleos, gel -duche, etc.);
- Depilatórios;
- Desodorizantes e antitranspirantes (roll-on, spray, stick);
- Produtos capilares:
 - Tintas e descolorantes;
 - Produtos para ondulação, desfrisagem e fixação;
 - Produtos de mise en plis e brushing, plix;
 - Produtos de limpeza (loções, pós, champôs, etc.);
 - Produtos de manutenção do cabelo (loções, cremes e óleos, etc.);
 - Produtos para penteados (loções, lacas, brilhantinas, etc.);
 - Produtos para a barba (cremes, espumas, loções, sabões e after-shave, etc.):
- Produtos para maquilhagem (eye-liner, à prova de água, etc.) e desmaquilhagem do rosto e dos olhos;
- Produtos para aplicação nos lábios (baton, lipgloss, etc);
- Produtos para os cuidados dentários e bucais;
- Produtos para os cuidados e maquilhagem das unhas;
- Produtos para cuidados íntimos, de uso externo;
- Produtos para proteção solar e pós-solar;
- Produtos para bronzamento sem sol;
- Produtos para branquear a pele;
- Produtos anti-rugas (lifting, peeling, etc.).